



# Revista Argentina de Cardiología

## Argentine Journal of Cardiology

Diciembre 2022 | Vol. 90 N° 6

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

**Número dedicado a Imágenes cardiovasculares - Editor invitado: Dr. Jorge Lowenstein**

### EDITORIALES

¡La imagen no es la enfermedad!

Jorge A. Lowenstein

COVID-19 y el corazón: ¡Cuánto nos queda aún por aprender!

Federico M. Asch

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Rol del volumen conducido como mecanismo compensador de la disfunción de aurícula izquierda en la estenosis aórtica grave

Ricardo A. Migliore, María E. Adaniya, Miguel Barranco y cols.

Imágenes híbridas de tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética en el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca. Experiencia piloto

Marina I. Rodríguez, María Fernanda Merani, Juan Cruz Gallo y cols.

Patrones de injuria miocárdica en pacientes recuperados de COVID-19: hallazgos en estudios de Resonancia Magnética Cardíaca y su pronóstico

Ezequiel Espinosa, Patricia Sforzin, Andrés D'Amico y cols.

Injuria cardíaca post COVID-19 y su relación con la severidad del cuadro agudo, los síntomas persistentes y la vacunación

Josefina B. Parodi, Agustín Indavere, Pamela Bobadilla Jacob y cols.

Valoración de la reserva contráctil y cronotrópica en estudios de eco estrés negativos para isquemia miocárdica

Johnny Burbano Caicedo, Ariel Karim Saad, Verónica I. Volberg y cols.

Miocardio no compacto ¿Puede no ser una enfermedad?

Razonamiento crítico sobre 140 miocardios no compactos evaluados con Resonancia Magnética Cardiovascular

Ricardo Obregón, Raúl Cayré

Registro OBELISCO-SAC. OBServaciones de cLinicas, Instituciones y Servicios de Cardio-Oncología SAC

Silvia S. Makhoul, Jorge A. Lax, Karina Palacios y cols.

### ARTÍCULO BREVE

Prolapso de válvula mitral familiar maligno

Guillermo Jaimovich, Sebastián Maldonado

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Disyunción del anillo mitral: estado actual

Mario Vargas Galgani

### ARTÍCULO DE OPINIÓN

El corazón helicoidal y la consecuente observación anatómica espacial sobre sus cámaras

Jorge Trainini, Jorge Lowenstein, Alejandro Trainini y cols.

### IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Del transductor ecográfico al bisturí: correlación anatómica entre las imágenes ecocardiográficas y los hallazgos quirúrgicos en la enfermedad de la válvula mitral nativa y protésica

Juan I. Cotella, Valluvan Jeevanandam, Roberto M. Lang

Aneurisma vs Pseudoaneurisma ventricular izquierdo. Ser o no ser, esa es la cuestión

Esteban Clos, Andrés Ulloa Wilches, Horacio Wilches y cols.

### ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS MÉDICAS

Leonardo Da Vinci. Investigaciones cardíacas

Jorge Trainini

### CARTAS CIENTÍFICAS

Autopsia molecular en una niña con muerte súbita cardíaca.

Enfoque práctico de los familiares sobrevivientes

Marianna Guerchicoff, Alejandra Guerchicoff,

Alberto Sciegata y cols.

Tratamiento quirúrgico de la válvula aórtica guiado por ecocardiografía transesofágica 3D en paciente con endocarditis de Libman-Sacks y síndrome antifosfolipídico

Williams R. Lata Guacho, Cristhian V. Espinoza Romero,

Aristóteles C. de Alencar Neto y cols.

Pericarditis efuso-constrictiva y síndrome de descompresión pericárdica:

Abordaje Multi-imágenes

Ángeles S. Ventura, Julieta Denes, María Celeste Carrero y cols.

Evaluación con ecocardiografía 2D y 3D de una arteria coronaria con trayecto retro aórtico

María E Sánchez, Víctor D. Darú, Diego M. Lowenstein Haber y cols.

La consecuencia más temida en una Ecocardiografía de Estrés con ejercicio. A propósito de un caso

José Manuel Rivero, Lucas Mugica, Hugo Ruiz y cols.

### CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

Discurso de cierre del acto académico 2022

Héctor Deschle



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

JORGE THIENER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

### Directores Asociados

ERNESTO DURONTO  
Fundación Favalaro, CABA  
DARÍO C. DI TORO  
Hospital Argerich, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano,  
CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Diagnóstico Maipú, Vicente López,  
Buenos Aires  
LUCRECIA BURGOS  
ICBA, 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)

SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de  
Clínicas José de San Martín, 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)

PABLO LAMELAS (ICBA, CABA)

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  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

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

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
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, Zürich Heart House, Zürich,  
Switzerland  
MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NEUBAUER, STEFAN  
University of Oxford and John Radcliffe Hospital  
(GRAN BRETAÑA)  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger  
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen  
SERRUYS, PATRICK W.  
Imperial College (GRAN BRETAÑA)  
SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
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

HÉCTOR A. DESCHLE

### Presidente Electo

CLAUDIO R. MAJUL

### Vicepresidente 1°

VÍCTOR M. MAURO

### Vicepresidente 2°

JUAN BENGER

### Secretario

VERÓNICA I. VOLBERG

### Tesorero

HÉCTOR R. GÓMEZ SANTA MARÍA

### Prosecretario

O. GABRIEL PEREA

### Protesorero

HUGO E. SILVA

### Vocales Titulares

BLANCA M. LOSADA

MARIO J. SZEJFELD

OSCAR A. VOGELMANN

AGUSTINA AMENABAR

### Vocal Suplentes

MARÍA D. LUCONI

DAMIÁN E. HOLOWNIA

CHRISTIAN A. SMITH

GRACIELA I. BRUNA

### Presidente Anterior

ALEJANDRO R. HERSHSON

## 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 90 N° 6 DICIEMBRE 2022

### Dirección Científica y Administración

Azuénaga 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 90 N° 6**  
**DICIEMBRE 2022**

# Sumario

|                             |     |   |
|-----------------------------|-----|---|
| <b>EDITORIALES</b>          | 401 | <b>¡La imagen no es la enfermedad!</b><br>Jorge A. Lowenstein   |
|                             | 403 | <b>COVID-19 y el corazón: ¡Cuánto nos queda aún por aprender!</b><br>Federico M. Asch   |
| <b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b> | 405 | <b>Rol del volumen conducido como mecanismo compensador de la disfunción de aurícula izquierda en la estenosis aórtica grave</b><br>Ricardo A. Migliore, María E. Adaniya, Miguel Barranco, Joselyn Olaya Milles Honores, Jeremías Dorsch, Silvia C. González   |
|                             | 414 | <b>Imágenes híbridas de tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética en el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca. Experiencia piloto</b><br>Marina I. Rodríguez, María Fernanda Merani, Juan Cruz Gallo, María Nieves López de Munain, Roxana Campisi   |
|                             | 421 | <b>Patrones de injuria miocárdica en pacientes recuperados de COVID-19: hallazgos en estudios de Resonancia Magnética Cardíaca y su pronóstico</b><br>Ezequiel Espinosa, Patricia Sforzin, Andrés D'Amico, Luciano De Stéfano, Oscar Montaña  |
|                             | 429 | <b>Injuria cardíaca post COVID-19 y su relación con la severidad del cuadro agudo, los síntomas persistentes y la vacunación</b><br>Josefina B. Parodi, Agustín Indavere, Pamela Bobadilla Jacob, Guillermo C. Toledo, Rubén G. Micali, Gabriel Waisman, Walter Masson Juárez, Eduardo D. Epstein, Melina S. Huerin   |
|                             | 437 | <b>Valoración de la reserva contráctil y cronotrópica en estudios de eco estrés negativos para isquemia miocárdica</b><br>Johnny Burbano Caicedo, Ariel Karim Saad, Verónica I. Volberg, Eduardo A. Ibaceta Alaniz, Bárbara G. Lux, Carolina Chavín, Constanza P. Cabo, Ricardo A. Pérez de la Hoz  |
|                             | 444 | <b>Miocardio no compacto ¿Puede no ser una enfermedad? Razonamiento crítico sobre 140 miocardios no compactos evaluados con Resonancia Magnética Cardiovascular</b><br>Ricardo Obregón, Raúl Cayré  |
|                             | 452 | <b>Registro OBELISCO-SAC. OBServaciones de cLinicas, Instituciones y Servicios de Cardio-Oncología SAC</b><br>Silvia S. Makhoul, Jorge A. Lax, Karina Palacios, Jimena Gambarte, Fernanda Petrucci, Patricio Servienti, Florencia Perazzo, Natalia Zareba, Miriam Nuñez, Germán Calabrese, en representación del Grupo de Trabajo del Registro Obelisco del Consejo de Cardio-oncología SAC |
| <b>ARTÍCULO BREVE</b>       | 462 | <b>Prolapso de válvula mitral familiar maligno</b><br>Guillermo Jaimovich, Sebastián Maldonado  |
| <b>ARTÍCULO DE REVISIÓN</b> | 465 | <b>Disyunción del anillo mitral: estado actual</b><br>Mario Vargas Galgani  |
| <b>ARTÍCULO DE OPINIÓN</b>  | 469 | <b>El corazón helicoidal y la consecuente observación anatómica espacial sobre sus cámaras</b><br>Jorge Trainini, Jorge Lowenstein, Alejandro Trainini, Mario Beraudo, Mario Wernicke, Diego Lowenstein Haber, Vicente Mora Llabata, Francesc Carreras Costa, Benjamín Elenchwajg, María Elena Bastarrica   |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA                 | 473 | <p><b>Del transductor ecográfico al bisturí: correlación anatómica entre las imágenes ecocardiográficas y los hallazgos quirúrgicos en la enfermedad de la válvula mitral nativa y protésica</b><br/> Juan I. Cotella, Valluvan Jeevanandam, Roberto M. Lang</p>  |
|   | 479 | <p><b>Aneurisma vs Pseudoaneurisma ventricular izquierdo. Ser o no ser, esa es la cuestión</b><br/> Esteban Clos, Andrés Ulloa Wilches, Horacio Wilches, Horacio Avaca, Adriana García</p>  |
| ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS MÉDICAS | 482 | <p><b>Leonardo Da Vinci. Investigaciones cardíacas</b><br/> Jorge Trainini</p>  |
| CARTAS CIENTÍFICAS                      | 483 | <p><b>Autopsia molecular en una niña con muerte súbita cardíaca. Enfoque práctico de los familiares sobrevivientes</b><br/> Marianna Guerchicoff, Alejandra Guerchicoff, Alberto Sciegata, Sebastián Maldonado, Charles Antzelevich, Guido Pollevick</p>  |
|   | 485 | <p><b>Tratamiento quirúrgico de la válvula aórtica guiado por ecocardiografía transesofágica 3D en paciente con endocarditis de Libman-Sacks y síndrome antifosfolípido</b><br/> Williams R. Lata Guacho, Cristhian V. Espinoza Romero, Aristóteles C. de Alencar Neto, Orival de Freitas Filho, Fabio B. Jatene, Luiz A. Benvenuti, Marcelo L. Campos Vieira</p> |
|   | 486 | <p><b>Pericarditis efuso-constrictiva y síndrome de descompresión pericárdica: Abordaje Multi-imágenes</b><br/> Ángeles S. Ventura, Julieta Denes, María Celeste Carrero, Luciano De Stefano, Pablo Stutzbach</p>   |
|   | 488 | <p><b>Evaluación con ecocardiografía 2D y 3D de una arteria coronaria con trayecto retro aórtico</b><br/> María E Sánchez, Víctor D. Darú, Diego M. Lowenstein Haber, Sergio Veloso, Rosina Arbucci, Sebastián García Zamora</p>  |
|   | 490 | <p><b>La consecuencia más temida en una Ecocardiografía de Estrés con ejercicio. A propósito de un caso</b><br/> José Manuel Rivero, Lucas Mugica, Hugo Ruiz, Giorla Mendoza, Gonzalo Salamanca, Adrián Lamarque</p>  |
| CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC          | 492 | <p><b>Discurso de cierre del acto académico 2022</b><br/> Héctor Deschle</p>  |
|   | 493 | <p><b>Listado de Temas 2022</b></p>   |
|   | 495 | <p><b>Listado de Autores 2022</b></p>   |



**VOL 90 N° 5  
DECEMBER 2022**

# Summary

|                          |     |  |
|--------------------------|-----|--|
| <b>EDITORIALS</b>        | 401 | <b>The image is not the disease!</b><br>Jorge A. Lowenstein  |
|                          | 403 | <b>COVID-19 and the Heart: How much we still have to learn!</b><br>Federico Asch   |
| <b>ORIGINAL ARTICLES</b> | 405 | <b>Role of Conduit Volume as Compensating Mechanism for Left Atrial Dysfunction in Severe Aortic Stenosis</b><br>Ricardo A. Migliore, María E. Adaniya, Miguel Barranco, Joselyn Olaya Milles Honores, Jeremías Dorsch, Silvia C. González.  |
|                          | 414 | <b>Hybrid positron emission tomography and magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis diagnosis: a pilot experience</b><br>Marina I. Rodríguez, María Fernanda Merani, Juan Cruz Gallo, María Nieves López de Munáin, Roxana Campisi  |
|                          | 421 | <b>Patterns of myocardial injury in patients recovered from COVID-19: findings on cardiac magnetic resonance imaging studies and their prognosis</b><br>Ezequiel Espinosa, Patricia Sforzin, Andrés D'Amico, Luciano De Stéfano, Oscar Montaña   |
|                          | 429 | <b>Cardiac Injury after COVID-19 and its Association with the Severity of the Acute Presentation, Persistent Symptoms and Vaccination</b><br>Josefina B. Parodi, Agustín Indavere, Pamela Bobadilla Jacob, Guillermo C. Toledo, Rubén G. Micali, Gabriel Waisman, Walter Masson Juárez, Eduardo D. Epstein, Melina S. Huerin   |
|                          | 437 | <b>Contractile and chronotropic reserve assessment in stress echocardiography studies negative for myocardial ischemia</b><br>Johnny Burbano Caicedo, Ariel Karim Saad, Verónica I. Volberg, Eduardo A. Ibaceta Alaniz, Bárbara G. Lux, Carolina Chavín, Constanza P. Cabo, Ricardo A. Pérez de la Hoz   |
|                          | 444 | <b>Non-compacted myocardium: Should it not be considered a disease? Critical thinking on 140 patients with non-compacted myocardium evaluated by cardiovascular magnetic resonance</b><br>Ricardo Obregón, Raúl Cayré  |
|                          | 452 | <b>OBELISCO-SAC Registry<br/>OBservations from cLinics, InstitutionS and Cardio-Oncology services SAC</b><br>Silvia S. Makhoul, Jorge A. Lax, Karina Palacios, Jimena Gambarte, Fernanda Petrucci, Patricio Servienti, Florencia Perazzo, Natalia Zareba, Miriam Nuñez, Germán Calabrese, en representación del Grupo de Trabajo del Registro Obelisco del Consejo de Cardio-oncología SAC |
| <b>BRIEF ARTICLE</b>     | 462 | <b>Heritable Malignant Mitral Valve Prolapse</b><br>Guillermo Jaimovich, Sebastián Maldonado   |
| <b>REVIEW ARTICLES</b>   | 465 | <b>Mitral Annulus Disjunction: Current Status</b><br>Mario Vargas Galgani  |
| <b>OPINION ARTICLE</b>   | 469 | <b>The helical heart and its implication in the consequent spatial anatomical arrangement of its chambers</b><br>Jorge Trainini, Jorge Lowenstein, Alejandro Trainini, Mario Beraudo, Mario Wernicke, Diego Lowenstein Haber, Vicente Mora Llabata, Francesc Carreras Costa, Benjamín Elencwajg, María Elena Bastarrica  |

|  |     |  |
|--|-----|--|
| <b>IMAGES IN CARDIOLOGY</b>                                  | 473 | <b>From the transducer to the scalpel: Anatomic correlation between echocardiographic images and surgery findings in native and prosthetic mitral pathology</b><br>Juan I. Cotella, Valluvan Jeevanandam, Roberto M. Lang  |
|  | 479 | <b>Left ventricular aneurysm vs. pseudoaneurysm: To Be, or Not to Be, That Is the Question</b><br>Esteban Clos, Andrés Ulloa Wilches, Horacio Wilches, Horacio Avaca, Adriana García   |
| <b>HISTORICAL ANALYSIS ON THE EVOLUTION OF MEDICAL IDEAS</b> | 482 | <b>Leonardo Da Vinci. Investigations on the Heart</b><br>Jorge Trainini  |
| <b>SCIENTIFIC LETTERS</b>                                    | 483 | <b>Molecular Autopsy in a Girl with Sudden Cardiac Death. Practical Approach of Family Members Survivors</b><br>Marianna Guerchicoff, Alejandra Guerchicoff, Alberto Sciegata, Sebastián Maldonado, Charles Antzelevich, Guido Pollevick   |
|  | 485 | <b>3D Transesophageal Echocardiography for Surgical Repair of the Aortic Valve in a Patient with Libman-Sacks Endocarditis and Antiphospholipid Syndrome</b><br>Williams R. Lata Guacho, Cristhian V. Espinoza Romero, Aristóteles C. de Alencar Neto, Orival de Freitas Filho, Fabio B. Jatene, Luiz A. Benvenuti, Marcelo L. Campos Vieira |
|  | 486 | <b>Effusive-Constrictive Pericarditis and Pericardial Decompression Syndrome: A Multiple-Image Approach</b><br>Ángeles S. Ventura, Julieta Denes, María Celeste Carrero, Luciano De Stefano, Pablo Stutzbach   |
|  | 488 | <b>2D and 3D Echocardiographic Assessment of a Coronary Artery with a Retroaortic Course</b><br>María E Sánchez, Víctor D. Darú, Diego M. Lowenstein Haber, Sergio Veloso, Rosina Arbucci, Sebastián García Zamora   |
|  | 490 | <b>The Most Feared Consequence of Exercise-Stress Echocardiography. A Case Report</b><br>José Manuel Rivero, Lucas Mugica, Hugo Ruiz, Giorla Mendoza, Gonzalo Salamanca, Adrián Lamarque   |
| <b>SAC PRESIDENT'S LETTER</b>                                | 492 | <b>Closing Speech of the 2022 SAC Academic Ceremony</b><br>Héctor Deschle  |
|  | 493 | <b>Index of Contents 2022</b>  |
|  | 495 | <b>Index of Authors 2022</b>   |

## ¡La imagen no es la enfermedad!

*The image is not the disease!*

JORGE LOWENSTEIN<sup>MTSAC</sup>

El arte conceptual nace al final de los años sesenta del pasado siglo y se basa en que la idea surgida de la interpretación del observador es el fundamento más importante que transmite la propia obra de arte. Es así que, en la serie “*La traición de las imágenes*” surge la pintura denominada “*Esto no es una pipa*” del genial artista surrealista belga René Magritte (1898-1967), la cual puede ser considerada la precursora del arte conceptual (Figura 1). En esta obra lo que se aprecia no es una pipa, sino solamente la imagen de una pipa, alegaba el autor cuando se le preguntaba del porqué del título de su creación.

La respuesta esgrimida por el artista era sorprendente, pero también razonable, ya que no se le puede a la pipa poner tabaco, tampoco fumarla, solamente es la representación visual de ella.

La misma situación se suscita con una imagen en los procedimientos cardiológicos. Si observamos una válvula mitral patológica la retratamos con técnicas de ultrasonido color, en 2 y 4 dimensiones, con transiluminación o con resonancia nuclear magnética. De esta manera logramos obtener las mejores imágenes e información sobre esta válvula.

Podremos entonces afirmar que es una válvula con diferentes grados de anomalía, pero esa información solamente tiene valor si conocemos el contexto del

paciente; su edad, sus antecedentes, los síntomas, el estado de fragilidad, las enfermedades concomitantes, su repercusión sobre su organismo. Es decir, su propia biografía.

El arte conceptual desarrollado por Magritte nos enseña que toda representación visual pictórica o fotográfica suele estar divorciada de la realidad, siendo esta de carácter no objetivo en la física cuántica actual. En nuestra especialidad la imagen puede confirmar una probabilidad diagnóstica, pero es solo parte constituyente de la enfermedad, nada nos dice de los síntomas de las sensaciones, de las emociones, de los temores del paciente. De su integridad.

La imagen obtenida de la válvula representa un aspecto limitado de la enfermedad; pero su interpretación nos obliga a pensar en el contexto del paciente y todos los diagnósticos diferenciales. En una complejidad psico-orgánica-social.

Nuestros sentidos adolecen de la perfección requerida, por eso las herramientas diagnósticas nos conducen a una mejor resolución temporal y espacial. Sin embargo, las imágenes ostentan también su grado de subjetividad y deben pasar por el ojo para su interpretación. Al decir del poeta: “*El ojo ve lo que la mente sabe*”.

La tecnología más sofisticada de imágenes es incapaz de revelar todos los misterios de la enfermedad cuando no se la acompaña de un profundo conocimiento de la historia clínica y de un contacto directo con el paciente, para investigar en profundidad sus síntomas, realizar un meticuloso examen físico y escuchar todas sus inquietudes (Figura 2). Lo expresaba Laín Entralgo con absoluta precisión al conceptualizar que el diagnóstico se inicia con la misma observación visual sobre el paciente.

La enfermedad es mucho más que un buen diagnóstico por visualización de imágenes. No podemos olvidarnos del contexto socio cultural en el ser sufriente. La mayoría de los pacientes no están descriptos en las guías y es la experiencia, el juicio clínico, lo que debe predominar para intentar curarlo de cuerpo y alma, o al menos consolarlo siempre con un halo de esperanza.

La realidad médica cotidiana nos ha confirmado el legado de René Magritte, ya que puede ser diferente de la visión que tenemos de una imagen. La tecnología



Fig. 1. “*Esto no es una pipa*”. René Magritte, 1928-1929



Fig. 2. El paciente es el principio y el fin del arte médico

ayuda en gran proporción al diagnóstico, no hay dudas, pero sin un uso racional puede desvirtuarse su utilidad. Muchas veces su costo prohibitivo y su difícil acceso hacen necesario que los médicos adoptemos una asistencia médica más humanizada al servicio del paciente.

Valentín Fuster al respecto se pregunta ¿es la inteligencia artificial y el mundo digital el futuro?

Es probable que la inteligencia artificial pueda hacer mejores diagnósticos que un experto. Sin embargo, solo un tercio de la población va a tener acceso a esta tecnología, que debería ser equitativo y ético. *No podemos dejar de promulgar que con el mirar al paciente se aprende mucho más que con la observación de las imágenes o con la simpleza de apretar teclas.*

# COVID-19 y el corazón: ¡Cuánto nos queda aún por aprender!

*COVID-19 and the Heart: How much we still have to learn!*

FEDERICO M. ASCH<sup>MD, FASE, FACC</sup> 

Tres años luego del comienzo de la pandemia, resulta prudente afirmar que mucho hemos aprendido de las complicaciones cardiovasculares producidas por la COVID-19, (1-3) y que mucho resta aún por aprender. A fines de 2022 el número de casos ha disminuido notablemente y, lo que es aún más importante, su gravedad es notablemente inferior a lo que sufrimos en los dos años previos. Mientras cerramos un año de éxitos epidemiológicos, es bueno reflexionar en el modo en que los aprendizajes recientes nos acercarán a un futuro más saludable. En la mayoría de los países se ha llegado a considerar a la pandemia como “terminada”, una idea que genera debate. Ciertamente las campañas de vacunación y los cuidados epidemiológicos han cambiado el curso de esta enfermedad a nivel individual y poblacional, de modo que podemos afirmar que la COVID de 2020 es diferente al actual. En este contexto, se pregunta uno: ¿por qué seguimos preocupados por una enfermedad del pasado? ¿Nos sirve aprender de una enfermedad casi extinguida?

Bien, resulta que a pesar de creer que la pandemia está controlada, en diciembre de 2022 nos encontramos con rebotes de COVID-19 en la Argentina, en China, y en muchas otras regiones del mundo. Las cepas que afectan en cada región, la eficacia de las diferentes vacunas utilizadas, o la adherencia a las medidas preventivas casi con seguridad seguirán variando, y por ende los casos de COVID-19 seguirán existiendo en el corto y mediano plazo.

Es también importante reconocer que la pandemia convirtió al mundo en una placa de Petri gigante, con la oportunidad de investigar un fenómeno infectológico en tiempos récord. En pocos meses la casuística ha sido enorme y la necesidad de investigar rápidamente esta enfermedad fue abordada a nivel global con gran responsabilidad y entusiasmo. (4, 5) Mucho hemos aprendido, por ejemplo, de los efectos inflamatorios sistémicos de una infección primariamente respiratoria. Resulta obvio hoy en día, contemplar y aceptar la diversidad y complejidad de los casos clínicos, así como las similitudes clínicas y fisiopatológicas que el

SARS-CoV-2 tiene con el virus de la Influenza u otros virus responsables de casos más clásicos de miocarditis o pericarditis. (6)

Múltiples reportes provenientes de diversos rincones del mundo han descrito el valor de las imágenes cardiovasculares para caracterizar, en pacientes con COVID-19, el compromiso ventricular izquierdo y derecho, la utilidad agregada del *strain* longitudinal sobre la fracción de eyección, (7) la capacidad predictiva del uso de metodologías altamente reproducibles con inteligencia artificial, etcétera. (8)

Entender el modo en que esta pandemia afecta a la población en diferentes países es de suma importancia. (2) Además de la diversidad en cepas virales y vacunas, las variaciones regionales están marcadas por diferencias notables en los sistemas de salud que incluyen métodos de prevención, evaluación, y tratamiento. En este número de la Revista Argentina de Cardiología dos importantes reportes de estudios observacionales prospectivos ayudan a entender los efectos cardiovasculares de la COVID-19, pero también a describir específicamente la utilización de los métodos de imágenes cardíacas en la República Argentina.

Espinosa y col. describen una serie de pacientes consecutivos referidos para resonancia magnética cardíaca (RMC) luego de tener resultado positivo para COVID-19 en hisopado. (9) Al momento de diagnóstico, 17% de los pacientes eran asintomáticos, y solo 5% requirieron internación; la mayoría eran asintomáticos, a una mediana de 68 días post diagnóstico. En esta población seleccionada (todos habían sido referidos para RMC), la incidencia de hallazgos consistentes con miocarditis o fibrosis miocárdica fue muy baja (3,3%), y todos los pacientes tuvieron un seguimiento a 6 meses libre de eventos cardiovasculares significativos. Estos hallazgos sugieren que la indicación de RMC como seguimiento post COVID-19 debe ser limitada a casos con alta probabilidad pre-test de enfermedad miocárdica.

El estudio de Parodi y col. (10) tiene ciertas similitudes con el de Espinoza. Los pacientes fueron referidos para ecocardiograma post diagnóstico de COVID-19

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:403-404. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:421-428. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20568>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:429-436. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20567>

**Dirección para separatas:** Dr. Federico Asch - MedStar Health Research Institute Washington, DC, EEUU - E-mail: federico.asch@medstar.net - Twitter:@FedericoAsch

(no al momento agudo de la infección) y la incidencia de hallazgos consistentes con injuria miocárdica fue igualmente baja (3,9%). En este caso, se identificaron situaciones relacionadas con mayor riesgo de daño miocárdico: casos clínicos de mayor gravedad al diagnóstico y casos diagnosticados previamente al inicio de las campañas de vacunación.

Salvando ciertas diferencias en los dos estudios, considero prudente concluir que las prácticas actuales del cuidado de pacientes post COVID-19 en la Argentina debieran adaptarse a la nueva realidad: el antecedente cercano de COVID-19 no debiera ser suficiente para indicar estudios de imágenes cardiovasculares. Los mismos debieran restringirse a aquellos pacientes con sintomatología sugerente de afección cardíaca o, tal vez, aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular (aunque ellos no han sido incluidos en estos reportes).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2330-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>
2. Karagodin I, Carvalho Singulane C, Woodward GM, Xie M, Tucay ES, Tude Rodrigues AC et al. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute COVID-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:819-30. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.05.010>
3. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
4. Abbasi J. Researchers Investigate What COVID-19 Does to the Heart. *JAMA* 2021;325:808-11. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0107>
5. Drake DH, De Bonis M, Covella M, Agricola E, Zangrillo A, Zimmerman KG et al. Echocardiography in Pandemic: Front-Line Perspective, Expanding Role of Ultrasound, and Ethics of Resource Allocation. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:683-9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.007>
6. Lai FTT, Chan EWW, Huang L, Cheung CL, Chui CSL, Li X et al. Prognosis of Myocarditis Developing After mRNA COVID-19 Vaccination Compared With Viral Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2255-65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.049>
7. Citro R, Pontone G, Bellino M, Silverio A, Iuliano G, Baggiano A et al. Role of multimodality imaging in evaluation of cardiovascular involvement in COVID-19. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.001>
8. Asch FM, Descamps T, Sarwar R, Karagodin I, Singulane CC, Xie M et al. Human versus Artificial Intelligence-Based Echocardiographic Analysis as a Predictor of Outcomes: An Analysis from the World Alliance Societies of Echocardiography COVID Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:1226-1237.e7. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.07.004>
9. Espinosa E, Sforzin P, D'Amico A, De Stéfano L, Montaña O. Patrones de injuria miocárdica en pacientes recuperados de COVID-19: hallazgos en estudios de Resonancia Magnética Cardíaca y su pronóstico. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:421-8. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20538>
10. Parodi JB, Indavere A, Bobadilla Jacob P, Toledo GC, Micali RG, Waisman G et al. Injuria cardíaca post covid-19 y su relación con la severidad del cuadro agudo, los síntomas persistentes y la vacunación. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:429-436. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20426>

# Rol del volumen conducido como mecanismo compensador de la disfunción de aurícula izquierda en la estenosis aórtica grave

## Role of Conduit Volume as Compensating Mechanism for Left Atrial Dysfunction in Severe Aortic Stenosis

RICARDO A. MIGLIORE<sup>MTSAC, FACC, FESC</sup>, MARIA E. ADANIYA<sup>MTSAC</sup>, MIGUEL BARRANCO<sup>MTSAC</sup>, JOSELYN OLAYA MILLES HONORES, JEREMIAS DORSCH, SILVIA C. GONZALEZ

### RESUMEN

**Introducción:** La aurícula izquierda (AI) tiene un rol central en el mantenimiento del volumen sistólico (VS) en presencia de disfunción diastólica (DD) del ventrículo izquierdo (VI) a través de la función de reservorio, conducción y contracción. En individuos normales, la contribución del volumen auricular (conducción y contracción) al VS es de aproximadamente 60 – 70%, siendo el resto completado por el volumen conducido (VC) definido como el volumen de sangre que pasa desde las venas pulmonares al VI durante el lleno pasivo, sin producir cambios en el volumen auricular. En la DD del VI, a medida que las presiones de lleno aumentan y se acercan al límite de reserva de la precarga, la AI se comporta predominantemente como un conducto con disminución de las fases de reservorio, conducción y contracción, con el consiguiente aumento del VC. La estenosis aórtica (EAo) grave se caracteriza por DD en los estadios iniciales y disfunción de la AI en los estadios más avanzados.

**Objetivo:** Analizar el rol del VC como mecanismo compensador de la disfunción de la AI para completar el lleno del VI en la EAo grave.

**Material y métodos:** 210 pacientes (pac.) (edad  $69 \pm 11$  años, 48% mujeres) con EAo grave (índice de área valvular  $0,37 \pm 0,12$   $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) fueron estudiados con eco-Doppler. La función de la AI fue evaluada mediante la fracción de vaciado de AI (FVAI) como la diferencia entre el volumen máximo (Mx) (incluye las fases de conducción y contracción) y el volumen mínimo (Mn)  $/\text{Mx} \times 100$  y el *strain* pico de AI. La contribución del VC al volumen sistólico (VS) fue estimada como porcentaje de VS (VC%):  $\text{VS} - (\text{AI Mx} - \text{Mn})/\text{VS} \times 100$ . Los volúmenes de AI, el VS y la fracción de eyección del VI (FEVI) fueron calculados por el método de Simpson. El grado de DD fue clasificado de acuerdo con las recomendaciones de la ASE/EACVI y los pac. fueron divididos en 3 grupos: DD grado I (98 pac.), DD grado II (74 pac.) y DD grado III (38 pac.).

**Resultados:** El VC% se correlacionó negativamente con la FVAI ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,0001$ ), el *strain* pico de AI ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,001$ ) y positivamente con el grado de DD ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ). La FEVI se correlacionó con la FVAI ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) y el VC% ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ). En el grupo DD grado III el VS fue mantenido por el aumento del VC% a pesar de la significativa disminución de la FVAI y el *strain* pico de la AI.

**Conclusión:** La disfunción de la AI expresada como la disminución de la FVAI y el *strain* pico de la AI se correlaciona con un aumento de la contribución del VC al VS (VC%). En pacientes con EAo grave, a medida que la DD progresa, el VS es mantenido a expensas del incremento del VC como un mecanismo compensador de la disfunción de la AI.

**Palabras claves:** Estenosis de la válvula aórtica - Diástole/fisiología - Función de la aurícula izquierda - Atrios cardíacos

### ABSTRACT

**Background:** The left atrium (LA) plays a key role in maintaining stroke volume (SV) in the presence of left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) through its reservoir, conduit and booster pump function. In normal subjects, the contribution of atrial volume (conduit and booster pump function) to the SV is approximately 60-70%, and the rest is completed by the conduit volume (CV), defined as the blood volume that flows from the pulmonary veins to the LV during passive filling, without producing changes in the atrial volume. In LVDD, when ventricular filling pressures increase and the limits of preload reserve are reached, the LA behaves predominantly as a conduit with reduction of the reservoir, conduit, and booster pump function, resulting in increased CV. Severe aortic stenosis (AS) is characterized by DD in the early stages and LA dysfunction in more advanced stages.

**Objective:** The aim of the present study was to analyze the role of CV as a compensating mechanism for LA dysfunction to complete LV filling in severe AS.

**Methods:** A total of 210 patients (pts.), aged  $69 \pm 11$  years, with 48% if women, with severe AS (aorta aortic valve area index  $0.37 \pm 0.12$   $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) were assessed using Doppler echocardiography. Left atrial function was assessed through LA emptying fraction (LAEF) as the difference between maximum LA volume (maxLAV), which includes conduction and contraction phases, and minimum LA volume (minLAV)/maxLAV  $\times 100$ , and peak LA strain. The contribution of CV to stroke volume (SV) was

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:405-413. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20570>

Recibido: 20/08/2022 - Aceptado: 25/10/2022

Dirección para separatas: Dr. Ricardo A. Migliore, Moreno 3518 4° E, San Martín (1650), Provincia de Buenos Aires, Argentina - E-mail: rmigliore@intramed.net

estimated as percentage of SV (CV%):  $SV - (\max LAV - \min LAV) / SV \times 100$ . Left atrial volume, SV and LV ejection fraction (LVEF) were calculated using the Simpson's method. Diastolic dysfunction was staged according to the ASE/EACVI recommendations, and the pts. were divided into 3 groups: DD grade 1 I (98 pts.), DD grade 2 II (74 pts.) and DD grade 3 III (38 pts.).

**Results:** The CV% had a negative correlation with LAEF ( $r = -0.57, p < 0.0001$ ) and peak LA strain ( $r = -0.38, p < 0.001$ ), and a positive correlation with DD grade ( $r = 0.35, p < 0.001$ ). LVEF correlated with LAEF ( $r = 0.45, p < 0.01$ ) and CV% ( $r = -0.33, p < 0.001$ ). In the DD grade III group, the SV was maintained by the increased CV% despite the significant reduction of LAEF and peak LA strain.

**Conclusions:** Left atrial dysfunction, expressed as decreased LAEF and peak LA strain, correlates with greater contribution of the CV to the SV (CV%). In patients with severe AS, as DD progresses, the SV is preserved due to increased CV as a compensating mechanism for LA dysfunction.

**Key words:** Aortic Valve Stenosis - Diastole/physiology - Atrial Function, Left - Heart Atria

## INTRODUCCIÓN

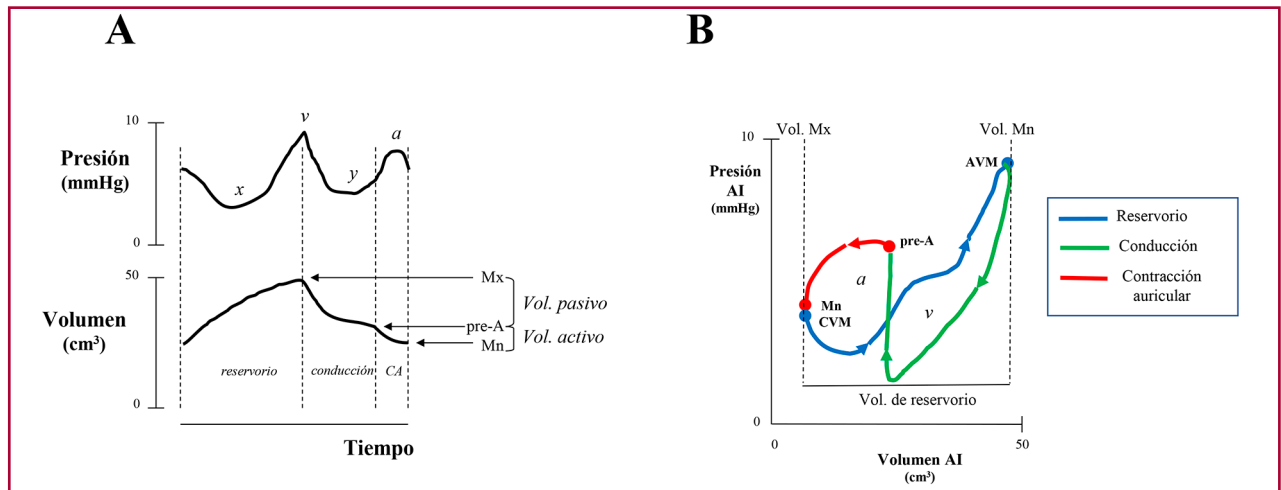
La disfunción diastólica (DD) del ventrículo izquierdo (VI) es un predictor independiente de mortalidad de todas las causas en la población general, aun en los estadios preclínicos. (1,2) En pacientes con estenosis aórtica (EAo) grave se ha propuesto una clasificación en estadios de daño anatómico y funcional para evaluar la repercusión en las cámaras cardíacas de la valvulopatía. (3) Dicha clasificación se basa en el concepto de que el aumento de la poscarga secundaria a la EAo ocasiona disfunción del VI (estadio 1) que progresa al daño miocárdico del VI y posteriormente del ventrículo derecho (estadio 4). En el estadio 1 la DD se cuantifica con una relación E/e' mayor de 14, indicando aumento de las presiones diastólicas en VI en reposo, que se transmiten a la aurícula izquierda (AI) con la consiguiente dilatación (estadio 2), y luego al capilar pulmonar, ocasionando hipertensión pulmonar (estadio 3) y posteriormente disfunción del ventrículo derecho (estadio 4). El aumento de la relación E/e' es uno de los parámetros que se utilizan para clasificar la DD juntamente con el flujo mitral, la presión sistólica de la arteria pulmonar y el índice de volumen de AI (IVAI)  $> 34 \text{ ml/m}^2$  de acuerdo con las Guías de la ASE/EACVI. (4) La función de la AI se caracteriza por una fase de *reservorio* durante la sístole ventricular y una fase de *conducción* y otra de *contracción auricular* durante la diástole del VI. (5, 6) Hay interacción entre el VI y la AI en cada una de las fases de la AI. La fase de *reservorio* está determinada por la relajación y complacencia de la AI, la presión sistólica del ventrículo derecho transmitida a la circulación pulmonar y la función sistólica longitudinal del VI representada por el descenso del plano auriculoventricular, el cual debido al flujo desde las venas pulmonares, ocasiona un progresivo aumento del volumen de la AI hasta llegar al volumen máximo (Mx) (Figura 1). La fase de *conducción* comienza con la apertura de la válvula mitral, luego de la cual la sangre acumulada en la AI ingresa al VI, y está influenciada por la relajación y la complacencia ventricular. La fase de *contracción* auricular depende del nivel inotrópico de la AI, de la presión de fin de diástole del VI y de la complacencia ventricular, luego de la cual la AI llega a su volumen mínimo (Mn) (Figura 1). En la Figura 2

puede observarse que el volumen de sangre que aporta la AI, determinado por la diferencia entre el volumen Mx y Mn (42 ml) es menor que el volumen que llena el VI, el cual es igual al volumen que eyecta, o sea el volumen sistólico (VS) (60 ml). En individuos normales, la contribución del volumen auricular (fase de *conducción* y *contracción auricular*) al VS es de aproximadamente 60-70%, y el resto es completado por el volumen conducido (VC), definido como el volumen de sangre que pasa desde las venas pulmonares al VI durante el lleno pasivo, sin producir cambios en el volumen auricular. (7-10) En la DD del VI, a medida que las presiones de lleno ventricular aumentan y se acercan al límite de reserva de la precarga, la AI dilatada se comporta predominantemente como un conducto con disminución de las fases de reservorio, conducción y de contracción, con el consiguiente aumento del VC. En los estadios avanzados de DD, el volumen de lleno del VI (equivalente al VS) es completado en su mayor parte por el VC y el resto, por el volumen aportado por la AI (Mx-Mn). La EAo grave se caracteriza por DD en los estadios iniciales y disfunción de la AI en los estadios más avanzados.

El objetivo del presente estudio fue analizar el rol del VC como mecanismo compensador de la disfunción de la AI para completar el lleno del VI en la EAo grave.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron prospectivamente 210 pacientes (pac.), edad  $69 \pm 11$  años, 48% mujeres, con EAo grave (índice de área valvular  $0.37 \pm 0.12 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) con eco-Doppler cardíaco. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital. Fueron excluidos los pacientes que presentaban calcificación del anillo mitral significativa, insuficiencia aórtica o mitral de grado moderado o grave. Se consideró antecedente de hipertensión arterial a la necesidad de haber indicado tratamiento antihipertensivo previamente y de cardiopatía isquémica si el paciente había presentado uno o más de los siguientes criterios: 1) antecedentes de infarto agudo de miocardio angioplastia o cirugía de revascularización, 2) obstrucciones mayores del 50% en las arterias coronarias determinadas por angiografía y 3) acinesia en el ecocardiograma. A todos los pacientes se les efectuó ecocardiograma Doppler completo, además de realizarse antes del mismo el interrogatorio para detectar la presencia de factores de riesgo coronario y síntomas, examen físico cardiovascular y medición de la tensión arterial.



**Fig. 1:** A. Esquema de la curva de presión y de volumen de la aurícula izquierda (AI) en función del tiempo durante las fases de reservorio, conducción y contracción auricular (CA). Mx: volumen máximo de la AI Mn: volumen mínimo de la AI. B. Bucle presión - volumen de la AI con la porción "a" y la "v" mostrando las fases con diferentes colores. CVM: cierre valvular mitral, AVM: apertura de la válvula mitral.

**Ecocardiograma y Doppler cardíaco:** El estudio fue realizado con un ecocardiógrafo ESAOTE MyLab 40 con transductor de 2.5-3.5 MHz, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, y la derivación DII del electrocardiograma como referencia. Las mediciones en modo M, ecocardiograma bidimensional, cálculo la fracción de acortamiento endocárdica (FAe) de VI, espesor parietal relativo (EPR), volumen de fin de diástole (VFD) (método de Simpson), volumen de fin de sístole (VFS) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se realizaron de acuerdo con los criterios de la ASE. (11) La masa del VI se calculó según la fórmula de Devereux (12) y el índice de masa (IM) como la masa normalizada a la superficie corporal.

Con Doppler continuo se registró la velocidad máxima transvalvular aórtica, el gradiente medio (GM) y la integral de la curva de flujo desde las vistas apical, paraesternal derecha, subxifoidea y supraesternal. Con Doppler pulsado se obtuvo el flujo en el tracto de salida del VI desde la vista de cinco cámaras. El cociente adimensional se estimó como el cociente entre la integral de flujo en el tracto de salida de VI y la integral de flujo Ao. Se calculó el área valvular aórtica (AVA) efectiva utilizando la ecuación de continuidad, el índice de AVA, la impedancia válvulo-arterial y el índice de pérdida de energía de acuerdo con la ASE. (11) El VS se calculó como el producto del área del tracto de salida por la integral de flujo a dicho nivel, el índice de VS como el VS dividido por la superficie corporal y el flujo aórtico como el cociente entre el VS y el período eyectivo del VI. La FEVI se estimó por el método de Simpson biplano y el espesor parietal relativo (EPR) como  $2 \times \text{pared posterior en diástole} / \text{diámetro diastólico de VI}$ .

Se registró el flujo transmitral colocando el volumen de muestra del Doppler pulsado a nivel del borde libre de la válvula mitral en la vista de 4 cámaras para obtener la velocidad pico de la onda E y la onda A, con lo cual se calculó la relación E/A. (14) Posteriormente se registró el Doppler tisular pulsado del anillo mitral lateral y septal, se midió la velocidad pico de la onda  $e'$  y se la consignó como el promedio de ambas para la determinación de la relación E/ $e'$ . (15) Se registró la velocidad pico del jet de insuficiencia tricúspidea con Doppler continuo para estimar la presión sistólica de la

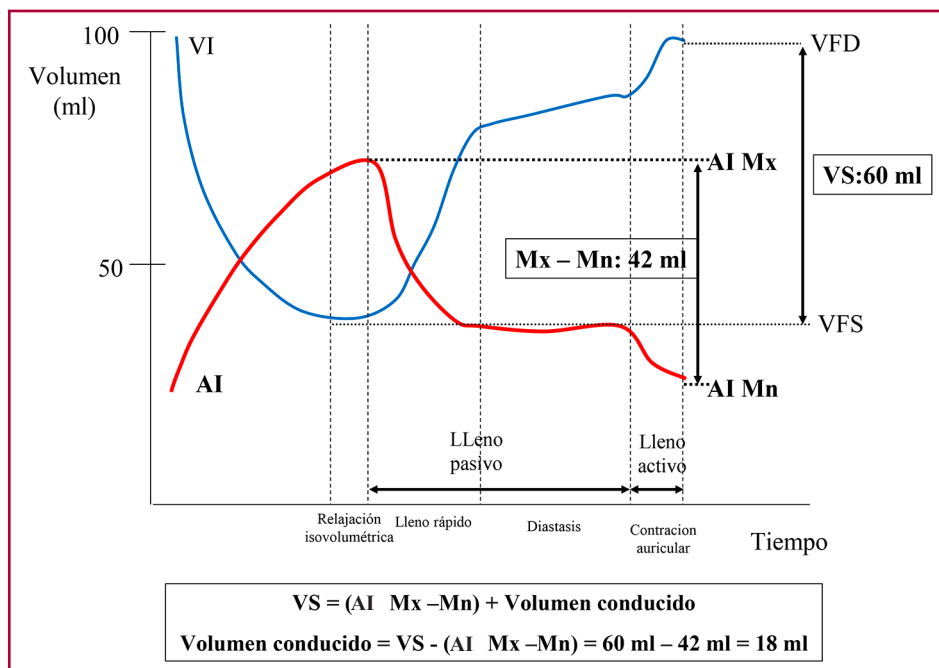
arteria pulmonar, adicionando la presión de la aurícula derecha estimada a través del diámetro y colapso de la vena cava inferior. En 48 pacientes se estimó el *strain* longitudinal con *speckle tracking* bidimensional utilizando el *software* provisto por el equipo desde las vistas apicales de cuatro, dos cámaras y eje largo apical. Se realizó un promedio de las 3 vistas debido a que la versión del programa disponible no calcula el *strain* global en forma automática.

**Evaluación de la función auricular izquierda:** El volumen Mx y Mn de la AI se obtuvo desde las vistas de cuatro y dos cámaras con el método de Simpson. La diferencia de ambos volúmenes (Mx-Mn) representa el volumen que aporta la AI al lleno del VI. El IVAI se calculó dividiendo el volumen Mx de AI por la SC. La fracción de vaciado de aurícula izquierda (FVAI) se estimó de acuerdo a la siguiente fórmula:  $FVAI = [(AI\ Mx - AI\ Mn) / AI\ Mx] \times 100$ . Se calculó también el volumen conducido (VC) (Fig. 2), que es el volumen que se dirige desde las venas pulmonares hacia el VI sin ocasionar modificaciones en el volumen de la AI, y se lo expresó en valores absolutos y como porcentaje del VS (VC%):  $[(VS - (AI\ Mx - Mn)) / VS] \times 100$ . El *strain* global pico de la AI se obtuvo con *speckle tracking* bidimensional en 48 pacientes; se utilizó el *software* del equipo para medir el *strain* global longitudinal del VI en cuatro cámaras, con optimización de la vista para obtener el mayor volumen Mx. Posteriormente se trazó el borde endocárdico de la AI con exclusión de la orejuela de la AI y las venas pulmonares, y se hicieron correcciones manuales en caso de ser necesarias. (16) Para cada parámetro evaluado se consideró el promedio de 3 mediciones consecutivas.

El grado de DD fue clasificado de acuerdo con las recomendaciones de la ASE/EACVI considerando la relación E/A, E/ $e'$ , presión sistólica de arteria pulmonar e IVAI.

Los pac. fueron divididos en 3 grupos: DD grado I (n = 98), DD grado II (n = 74) y DD grado III (n = 38).

**Análisis estadístico:** se realizó con el *software* Statistix 10. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Para la comparación de los grupos se utilizó el análisis de la varianza y para la correlación el cálculo del coeficiente r (Pearson). Como límite de significación se consideró una  $p < 0,05$ .



**Fig. 2.** Curvas de presión del ventrículo izquierdo (VI) y aurícula izquierda (AI) en función del tiempo, mostrando las fases del llenado diastólico ventricular. Mx -Mn es el volumen que aporta la AI (42 ml) al llenado del VI (60 ml). El volumen conducido (VC) es lo que completa el llenado del VI (18 ml), calculándose de acuerdo con la fórmula que se detalla en la figura. VFD: volumen de fin de diástole de VI, VFS: volumen de fin de sístole del VI, VS: volumen sistólico del VI, el cual es igual al volumen de llenado del VI.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y síntomas de los pacientes estudiados. No hubo diferencias significativas en la edad y superficie corporal entre los tres grupos de DD. (Tabla 2) Comparando con los pacientes con DD I, el grupo DD III tuvo menor tensión arterial sistólica y diastólica. No hubo diferencias con respecto a la frecuencia cardíaca.

**Función sistólica del VI:** El diámetro diastólico y sistólico del VI se incrementó progresivamente desde el grupo con DD I hasta el grupo con DD III. (Tabla 2) La FAe estuvo significativamente disminuida en los pacientes con DD III. De acuerdo con el EPR y el IM, predominó la hipertrofia concéntrica en los pacientes con DD I y II, y la hipertrofia excéntrica en la DD III. La FEVI disminuyó significativamente desde el grupo DD I al DD III. Sin embargo, el VS, el índice de VS y el flujo aórtico estuvieron disminuidos solo en el grupo DD III, sin diferencias significativas entre los grupos DD I y DD II. El *strain* longitudinal del VI disminuyó desde la DD I a la DD III, con diferencia significativa entre los tres grupos.

**Estenosis aórtica:** la gravedad de la EAo fue similar en los tres grupos al considerar el cociente adimensional AVA, índice de AVA, impedancia válvulo-arterial e índice de pérdida de energía. La velocidad pico del flujo transvalvular aórtico y el GM fueron menores en los pacientes con DD III, en concordancia con el menor índice de VS y flujo aórtico en este grupo. (Tabla 2)

**Función diastólica del VI:** en la Tabla 3 se presentan los parámetros de función diastólica. De acuerdo con la división en tres grupos de DD propuestos por la

**Tabla 1.** Parámetros clínicos

| Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades (%) |    |
|--|----|
| Enfermedad coronaria                                   | 25 |
| Infarto de miocardio previo                            | 10 |
| Hipertensión arterial                                  | 61 |
| Diabetes   | 17 |
| Dislipemia   | 32 |
| Tabaquismo   | 28 |
| Obesidad (IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> )                 | 23 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica                | 4  |
| Síntomas (%)   |    |
| Ángor  | 15 |
| Síncope  | 3  |
| Disnea I-II  | 28 |
| Disnea III-IV  | 50 |

IMC: índice de masa corporal

ASE/EACVI, la relación E/A y la relación E/e' se incrementaron desde la DD I hasta la DD III. Lo inverso ocurrió con el tiempo de relajación isovolumétrica y el tiempo de desaceleración. Es de notar que la velocidad pico de la onda e' del Doppler pulsado tisular estuvo disminuida, pero no varió significativamente entre los tres grupos. La presión sistólica de la arteria pulmonar aumentó significativamente desde el grupo DD I al DD III.

**Tabla 2.** Parámetros ecocardiográficos del ventrículo izquierdo y la válvula aórtica

|  | Todos los pacientes<br>n = 210 | DD I<br>n = 98             | DD II<br>n = 74          | DD III<br>n = 38                |
|--|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Edad (años)  | 68 ± 12                        | 69 ± 11                    | 66 ± 13                  | 71 ± 9                          |
| Superficie corporal (m <sup>2</sup> )                              | 1,83 ± 0,20                    | 1,81 ± 0,17                | 1,87 ± 0,23              | 1,78 ± 0,19                     |
| Tensión arterial sistólica (mmHg)                                  | 129 ± 23                       | 133 ± 21 <sup>^</sup>      | 129 ± 27                 | 120 ± 19                        |
| Tensión arterial diastólica (mmHg)                                 | 75 ± 13                        | 77 ± 11 <sup>^</sup>       | 75 ± 14                  | 67 ± 11                         |
| Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)                           | 69 ± 11                        | 69 ± 10                    | 69 ± 13                  | 72 ± 11                         |
| <b>Función sistólica del VI</b>                                    |                                |                            |                          |                                 |
| Diámetro diastólico VI (cm)  | 5,3 ± 0,84                     | 5 ± 0,74* $\Delta$         | 5,4 ± 0,71*              | 6,2 ± 0,79                      |
| Diámetro sistólico VI (cm)   | 3,6 ± 1                        | 3,2 ± 0,82* $\Delta$       | 3,7 ± 0,91*              | 4,8 ± 1                         |
| Fracción de acortamiento (%)                                       | 33 ± 10                        | 36 ± 9 *                   | 33 ± 10 *                | 22 ± 9                          |
| Espesor pared posterior diastólico (cm)                            | 1,2 ± 0,19                     | 1,2 ± 0,18                 | 1,4 ± 0,20               | 1,2 ± 0,20                      |
| Espesor septum interventricular diastólico (cm)                    | 1,3 ± 0,22                     | 1,4 ± 0,18                 | 1,4 ± 0,25               | 1,2 ± 0,27                      |
| Espesor parietal relativo  | 0,48 ± 0,11                    | 0,52 ± 0,11* $\Delta$      | 0,46 ± 0,09 <sup>^</sup> | 0,39 ± 0,10                     |
| Índice de masa (gr/m <sup>2</sup> )                                | 162 ± 45                       | 149 ± 41 * $\Delta$        | 167 ± 49 $\pi$           | 189 ± 38                        |
| Fracción de eyección VI (%)  | 55 ± 18                        | 62 ± 14 * $\Delta$         | 53 ± 17 *                | 33 ± 14                         |
| Volumen sistólico VI (ml)  | 64 ± 19                        | 64 ± 19 <sup>^</sup>       | 67 ± 20 <sup>^</sup>     | 53 ± 19                         |
| Índice de volumen sistólico (ml/m <sup>2</sup> )                   | 35 ± 11                        | 35 ± 10 $\pi$              | 36 ± 11 $\pi$            | 30 ± 10                         |
| Flujo aórtico (ml/seg)   | 188 ± 49                       | 190 ± 45 $\pi$             | 195 ± 50 $\pi$           | 164 ± 51                        |
| Strain global VI (%)   | - 14 ± 5                       | -16 ± 3 * $\Delta$         | - 14 ± 5 *               | - 8 ± 2                         |
| <b>Estenosis aórtica</b>   |                                |                            |                          |                                 |
| Velocidad pico Ao (m/seg)  | 4,1 ± 0,9                      | 4,15 ± 0,9 $\pi$           | 4,24 ± 0,9 <sup>^</sup>  | 3,7 ± 0,9                       |
| Gradiente medio Ao (mmHg)  | 42 ± 19                        | 42 ± 19                    | 44 ± 19 $\pi$            | 34 ± 19                         |
| Cociente adimensional  | 0,21 ± 0,06                    | 0,21 ± 0,06                | 0,21 ± 0,06              | 0,19 ± 0,07                     |
| Área valvular aórtica (cm <sup>2</sup> )                           | 0,68 ± 0,20                    | 0,68 ± 0,21                | 0,68 ± 0,20              | 0,65 ± 0,20                     |
| Índice de área valvular aórtica (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,37 ± 0,12                    | 0,38 ± 0,12                | 0,37 ± 0,11              | 0,37 ± 0,12                     |
| Impedancia válvulo-arterial (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )              | 5 ± 1,5                        | 5 ± 1,4                    | 4,9 ± 1,5                | 5,7 ± 1,6                       |
| Índice de pérdida de energía (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )    | 0,42 ± 0,15                    | 0,43 ± 0,15                | 0,42 ± 0,14              | 0,42 ± 0,15                     |
|  | * p < 0,0001 vs DD III         | $\Delta$ p < 0,01 vs DD II | $\pi$ p < 0,05 vs DD III | <sup>^</sup> p < 0,01 vs DD III |

DD: disfunción diastólica VI: ventrículo izquierdo

Los valores se presentan como media ± desviación estándar

**Función de la AI:** (Tabla 3) El volumen Mx, el volumen Mn y el IVAI se incrementaron significativamente desde el grupo DD I al DD III. Sin embargo, la diferencia entre ambos volúmenes (Mx-Mn), o sea el volumen que aporta la AI al llenado del VI, estuvo disminuido en los pacientes con DD III. En la Figura 3 se representa la correlación negativa entre el volumen Mx y el volumen aportado por la AI al llenado ventricular (volumen Mx-Mn). Se puede observar que luego de los 60 ml, la dilatación de AI no puede compensar la disminución del volumen Mx -Mn, lo cual evidencia el mecanismo de Frank-Starling a nivel auricular, con fase de descompensación a la derecha de la línea de 60 ml. La FVAI disminuyó progresivamente desde el grupo DD I hasta el DD III, con diferencia significativa entre los tres grupos. El comportamiento del *strain* de la AI fue diferente, ya que se observó disminuido

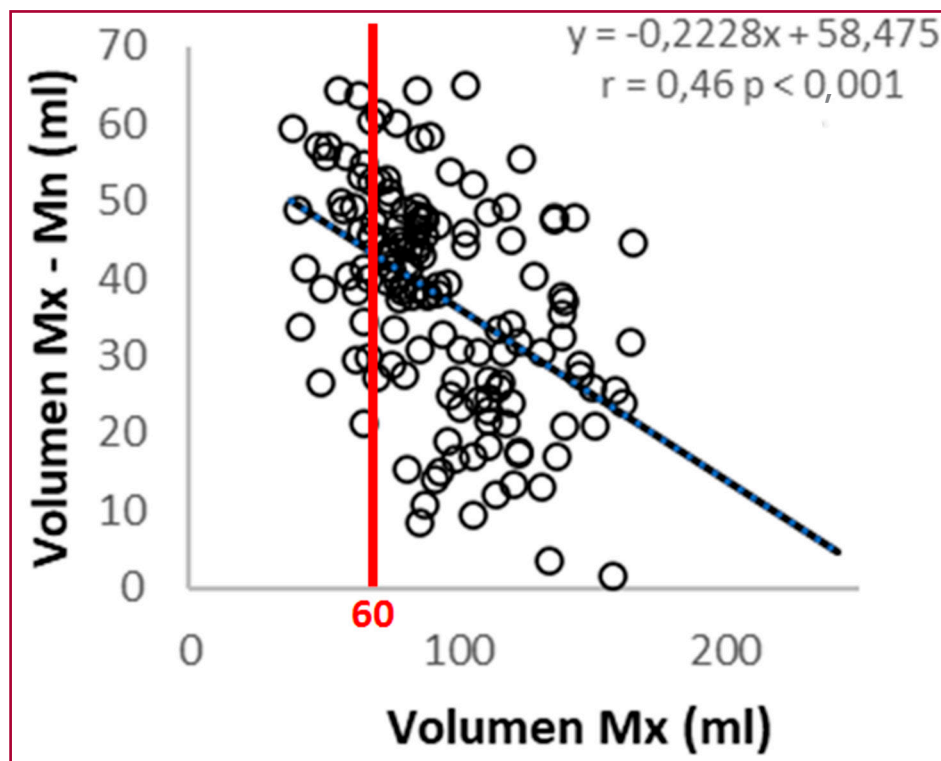
en los pacientes con DD III pero no hubo diferencias significativas entre los pacientes con DD I y DD II.

**Volumen conducido:** el VC y el VC % se observó incrementado en forma significativa en el grupo DD III, sin diferencias entre DD I y DD II. (Tabla 3) El VC% se correlacionó negativamente con la FVAI ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,0001$ ) (Figura 4 A), el *strain* pico de AI ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 4 B) y positivamente con el grado de DD ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ). La FEVI se correlacionó con la FVAI ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 4 C) y el VC% ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ). En el grupo DD III el VS fue mantenido por el aumento del VC% a pesar de la significativa disminución de la FVAI y el *strain* pico de la AI. El *strain* del VI se correlacionó estrechamente con el *strain* de la AI (Figura 4 D). En la Figura 5 A y B se muestra cómo el volumen Mx y volumen Mn se incrementan a medida que progresa la DD, mientras

**Tabla 3.** Función diastólica del ventrículo izquierdo y función de la aurícula izquierda

|   | Todos los pacientes<br>n = 210 | DD I<br>n = 98 | DD II<br>n = 74 | DD III<br>n = 38 |
|---|--------------------------------|----------------|-----------------|------------------|
| <b>Función diastólica de VI</b>   |                                |                |                 |                  |
| Velocidad pico onda E mitral (m/seg)  | 0,82 ± 0,24                    | 0,66 ± 0,16 #  | 0,96 ± 0,20     | 1 ± 0,20         |
| Velocidad pico onda A mitral (m/seg)  | 0,82 ± 0,24                    | 1 ± 0,23 # ´   | 0,77 ± 0,22 #   | 0,35 ± 0,10      |
| Relación E/A flujo mitral   | 1,25 ± 0,90                    | 0,66 ± 0,13 #  | 1,29 ± 0,31 #   | 3 ± 0,80         |
| Tiempo de relajación isovolumétrica (mseg)  | 82 ± 26                        | 101 ± 19 # ´   | 68 ± 18 *       | 53 ± 10          |
| Tiempo de desaceleración (mseg)   | 221 ± 96                       | 278 ± 87 # ´   | 187 ± 78 *      | 125 ± 23         |
| Velocidad pico onda e´ tisular (cm/seg)   | 5,4 ± 1,7                      | 5,2 ± 0,5      | 5,7 ± 1,8       | 5,3 ± 1,6        |
| Relación E/e´   | 15 ± 7                         | 14 ± 7 ^ Δ     | 17 ± 7          | 18 ± 8           |
| Presión sistólica de arteria pulmonar (mmHg)  | 49 ± 16                        | 36 ± 7 # Δ     | 48 ± 16 ^       | 60 ± 12          |
| <b>Función de AI</b>  |                                |                |                 |                  |
| Volumen (ml) AI Mx  | 98 ± 33                        | 86 ± 34 # ´    | 104 ± 29 Δ ^    | 122 ± 25         |
| Volumen (ml) AI Mn  | 65 ± 31                        | 52 ± 29 # ´    | 68 ± 25 Δ ^     | 100 ± 23         |
| Volumen (ml) Mx - Mn  | 35 ± 13                        | 34 ± 11 ^      | 37 ± 14 ^       | 28 ± 12          |
| Fracción de vaciado de AI (%)   | 36 ± 15                        | 42 ± 11 # Δ    | 36 ± 13 #       | 16 ± 12          |
| Índice de volumen de AI (ml/m <sup>2</sup> )  | 54 ± 17                        | 47 ± 16 # Δ    | 56 ± 15 #       | 69 ± 14          |
| Volumen conducido (ml)  | 24 ± 17                        | 20 ± 13 #      | 23 ± 18 #       | 39 ± 19          |
| Volumen conducido %   | 39 ± 23                        | 33 ± 16 #      | 36 ± 22 #       | 65 ± 26          |
| Strain pico de AI (%)   | 21 ± 9                         | 23 ± 6 ^       | 22 ± 11 ^       | 13 ± 2           |
| ^ p < 0,01 vs DD III   Δ p < 0,01 vs DD II   # p < 0,0001 vs DD III   * p < 0,001 vs DD III   ´ p < 0,0001 vs DD II |                                |                |                 |                  |

DD: disfunción diastólica; VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda  
 Los valores se presentan como media ± desviación estándar



**Fig. 3.** Correlación entre el Volumen Mx-Mn y el volumen Mx de la aurícula izquierda

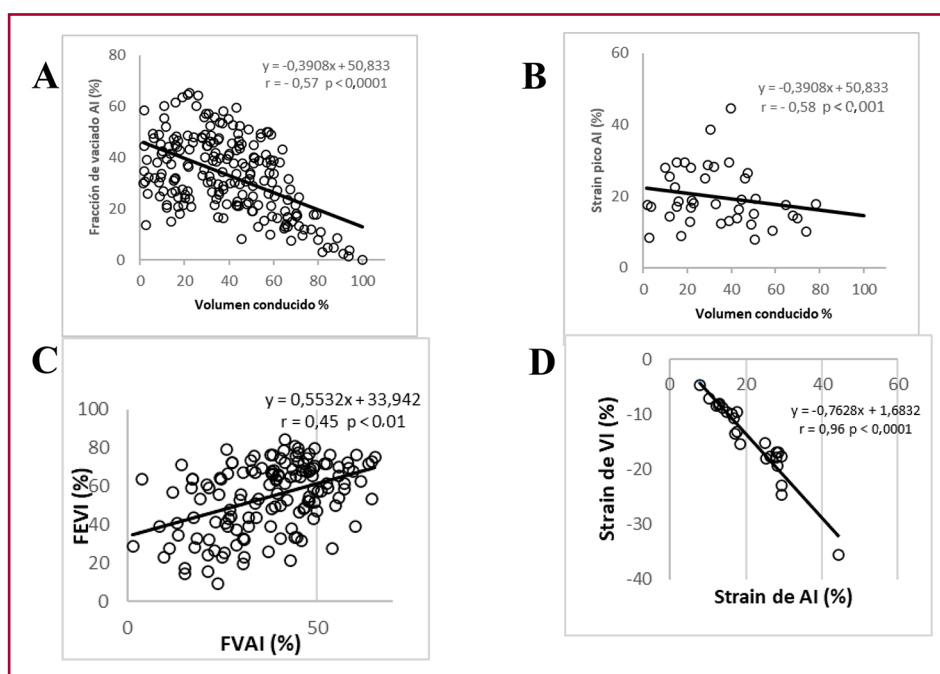
que con la FVAI ocurre lo inverso. El *strain* de la AI tiene un comportamiento similar al volumen Mx – Mn, disminuye significativamente en el grupo DD III, pero no se modifica de DD I a DD II (Figura 5 A y B). El VC % compensa la disminución del volumen Mx- Mn (y del *strain* de AI) aumentando significativamente en DD III, completando de esa forma el llenado del VI, el cual quedaría incompleto si dependiera solo del volumen Mx – Mn (Figura 5 A y B). En la Figura 6 se representan las curvas de volumen de VI y AI, con la utilización como referencia de los volúmenes Mx, Mn, Mx-Mn, VFD, VFS y VS promedio para cada grupo de DD. En las barras se observa el porcentaje de composición del VS (similar al volumen de lleno ventricular) correspondiente al volumen aportado por la aurícula (Mx-Mn) y el VC. El volumen Mx-Mn disminuye desde el grupo DD I al III y lo inverso ocurre con el VC.

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo del presente trabajo es que en los pacientes con EAo grave que presentan disfunción diastólica severa (DD III) y disfunción de AI (FVAI y *strain* auricular disminuidos), el volumen de llenado diastólico ventricular está compuesto en su mayoría por el VC, que es el volumen de sangre que pasa desde las venas pulmonares hacia el VI, sin modificar el volumen de la AI. (10) El IVAI es la medición estándar que se efectúa en un estudio convencional con eco-Doppler, y es, junto con la relación E/A, E/e' y la presión sistólica de la arteria pulmonar uno de los cuatro elementos para evaluar la función diastólica del VI. Además de las características estructurales de la AI que determi-

nan su volumen Mx a partir del cual se estima el IVAI, la aurícula es una estructura dinámica que cambia de volumen durante todo el ciclo cardíaco, pudiendo evaluarse con el volumen Mn, la FVAI y el *strain* auricular. El volumen Mx refleja el aumento crónico de las presiones diastólicas y tiene implicancias pronósticas, pero no cambia significativamente cuando se normalizan las presiones diastólicas de la misma forma que la FVAI o el *strain*, (5) además de estar influenciado por la función longitudinal del VI a través del descenso del plano mitral. Por esta razón, se ha propuesto al volumen Mn como un mejor indicador de la función de la AI, ya que se produce al final de la diástole del VI, cuando está expuesto directamente a la presión de fin de diástole del VI. (17, 18) El *strain* pico de la AI y el volumen Mx han demostrado correlacionarse con la determinación invasiva de las presiones diastólica del VI. (19) O'Connor y col. estudiaron el *strain* auricular en 52 pacientes con EAo y 20 individuos normales con Doppler tisular y hallaron disminución de la fase de reservorio, conducción y contracción que se correlacionaron con el tiempo de desaceleración del flujo mitral y la relación E/e'. (20) Meimoun y col. analizaron 102 pacientes con EAo moderada y grave en los cuales el *strain* de la AI y la distensibilidad auricular (parámetro similar a la FVAI pero utilizando Mn como denominador) se asociaron con disfunción del VI, gravedad de la estenosis e internación por insuficiencia cardíaca o muerte de cualquier causa. (10) De acuerdo con nuestros hallazgos, al progresar la DD aumentan el volumen Mx y el volumen Mn, pero con una disminución del volumen Mx – Mn y la FVAI (Figura 5 A y B), lo cual sugiere que el mecanismo de Frank-Starling a nivel

**Fig. 4. A.** Correlación entre la fracción de vaciado de AI y el volumen conducido. **B.** correlación entre el *strain* pico de AI y el volumen conducido. **C.** Correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la fracción de vaciado de la aurícula izquierda (FVAI). **D.** Correlación entre el *strain* de VI y el *strain* de AI.



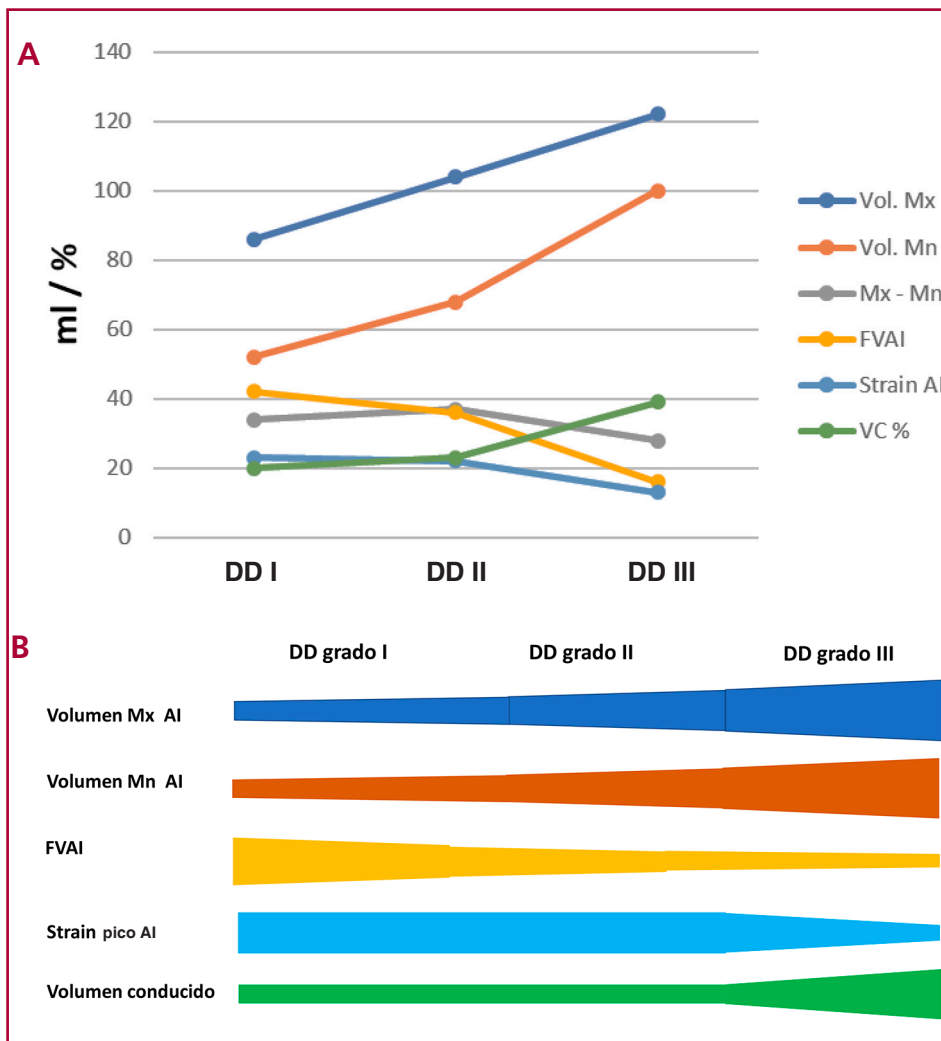


Fig. 5. A. y B. Explicación en el texto.

FVAI: fracción de vaciado de la aurícula izquierda  
 VC: volumen conducido  
 DD: disfunción diastólica

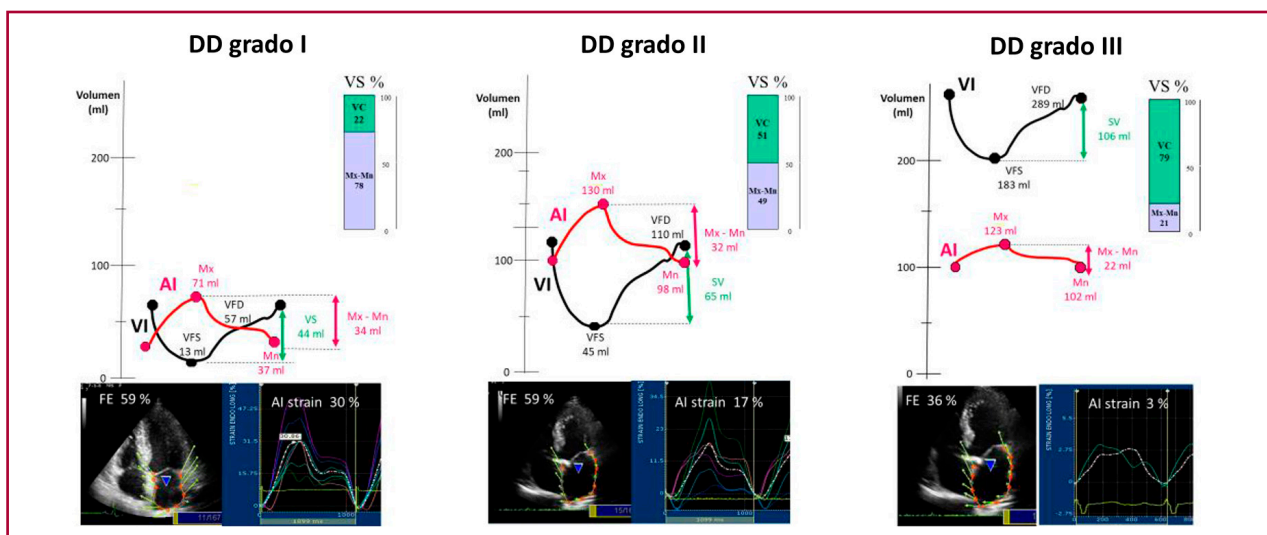


Fig. 6. Curvas de volumen de VI y AI para cada uno de los grupos de disfunción diastólica (DD). La barra que se observa en el extremo superior derecho de cada grupo de DD corresponde a la composición del VS. Puede observarse como a medida que progresa la DD, aumenta el porcentaje de volumen conducido (VC), que completa el VS. En la parte inferior se observan las curvas de strain auricular de los diferentes grupos. Las abreviaturas son similares a las figuras anteriores.

auricular es “compensador” cuando la DD progresa de grado I a II, pero es “descompensador” cuando progresa de DD II a III. La FVAI y el *strain* de la AI disminuyeron 62% y 44% (considerando los valores promedios) al comparar el grupo DD I con DD III, mientras que el VS disminuyó solo un 17%, debido al incremento del VC% (Figura 5 A y B). El VC es un mecanismo compensador cuando el aumento de las presiones diastólicas ocasiona disfunción de AI evidenciado a través de la disminución de la FVAI y el *strain* auricular, (8) y debería ser tenido en cuenta en la evaluación de la DD. Sin embargo, este aspecto es citado rara vez en las revisiones sobre estructura y función de la AI o en las guías de evaluación de la función diastólica. La alta correlación entre el *strain* de VI y el *strain* de AI ( $r = -0.96$ ) (Figura 4 D) se explicaría porque el VI y la AI comparten el anillo mitral, el cual es uno de los determinantes de la función longitudinal del VI y también de la AI. Por lo tanto, es esperable que todo VI con *strain* disminuido se acompañe también de *strain* de AI disminuido, y que sea el VC el que complete el llenado del VI para compensar la disfunción auricular.

## CONCLUSIÓN

La disfunción de la AI expresada como la disminución de la FVAI y el *strain* pico de AI se correlaciona con un aumento de la contribución del VC al VS (VC%). En pacientes con EAo grave, a medida que la DD progresa, el VS es mantenido a expensas del incremento del VC como un mecanismo compensador de la disfunción de la AI.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, DeVore AD, ET AL. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction; 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381>
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1961-77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.059>
- Thomas L, Muraru D, Popescu BA, Sitges M, Rosca M, Pedrizzetti G, et al. Evaluation of Left Atrial Size and Function: Relevance for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:934-52. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.03.021>
- Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing Degrees of Left Ventricular Filling Impairment Modulate Left Atrial Function in Humans. *Am J Cardiol* 1998;82:756-61. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00452-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00452-4)
- Nappo R, Degiovanni A, Bolzani V, Sartori C, Di Giovine G, Cerini P y col. Quantitative assessment of atrial conduit function: a new index of diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2016;105:17-28. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0882-8>
- Smiseth OA, Baron T, Marino PM, Marwick TH, Flachskampf FA. Imaging of the left atrium: pathophysiology insights and clinical utility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; 23:2-13.
- Marino PN. Left atrial conduit function: A short review. *Physiological Reports*. 2021;9:e15053. <https://doi.org/10.14814/phy2.15053>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X)
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations of the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372-92. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009>
- Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Hemodynamic assessment. En: *The echo manual*, second edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp 59-71.
- Nagueh SF, Appleton CF, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echo* 2009;22:107-33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
- Voigt JU, M\_al\_aescu GG, Haugaa K, Badano L. How to do LA strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:715-7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa091>
- Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e34-e61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>
- Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, Di Tullio MR. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart* 2012;98:813-20. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301388>
- Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E, Kaya A, Isik T, Ekinci M, Bilen E. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur Heart J Cardiovasc imaging* 2012;13:524-30. <https://doi.org/10.1093/ejchocard/jer283>
- O'Connor K, Magne J, Rosca M, Piérard LA, Lancellotti P. Impact of Aortic Valve Stenosis on Left Atrial Phasic Function. *Am J Cardiol* 2010;106:1157-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.029>
- Meimoun P, Djebali M, Botoro T, Djou U, Bidounga H, Elmekies F, et al. Left atrial strain and distensibility in relation to left ventricular dysfunction and prognosis in aortic stenosis. *Echocardiography* 2019;36:469-77. <https://doi.org/10.1111/echo.14258>
- Nappo R, Degiovanni A, Bolzani A, Sartori Ch, Di Giovine G, Cerini P, et al. Quantitative assessment of atrial conduit function: a new index of diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2016;105:17-28. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0882-8>

# Imágenes híbridas de tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética en el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca: experiencia piloto

*Hybrid positron emission tomography and magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis diagnosis: a pilot experience*

MARINA ILEANA RODRÍGUEZ<sup>1,\*</sup>, MARÍA FERNANDA MERANI<sup>1,\*</sup>, JUAN CRUZ GALLO<sup>1</sup>, MARÍA NIEVES LÓPEZ DE MUNAÍN<sup>1</sup>, ROXANA CAMPISI<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Estudios recientes sugieren combinar los hallazgos de la resonancia magnética cardíaca (RMC) y los de la tomografía por emisión de positrones (PET) para incrementar la sensibilidad del diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca (SC).

**Objetivo:** Evaluar el valor complementario de la RMC y la PET en el diagnóstico de la SC.

**Material y métodos:** Entre diciembre 2018 y Julio 2020, 6 pacientes (4 hombres y 2 mujeres) fueron referidos a nuestro servicio con sospecha de SC para evaluación de inflamación del miocardio. Se efectuó un estudio de perfusión miocárdica en reposo (<sup>13</sup>N Amonio) y de <sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET para evaluar inflamación y/o fibrosis. A todos los pacientes se les realizó previamente una RMC con gadolinio.

**Resultados:** La edad media fue de 60 ± 9 años. El 50% de los pacientes presentaban antecedente de sarcoidosis sistémica y el otro 50% sospecha de SC aislada. Ninguno de los pacientes presentó inflamación activa del miocardio por PET. Con la combinación de los patrones-PET y el realce por RMC se reclasificó a los pacientes: 50% tuvo menos del 10% de probabilidad de padecer SC y el otro 50% se clasificó como posible. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor.

**Conclusión:** En nuestra población de pacientes con sospecha de SC e inflamación, realizamos un estudio PET luego de la RMC para calcular probabilidades de padecer SC. En ausencia de un patrón oro, se sugiere que el diagnóstico de SC se base en probabilidades de acuerdo a patrones de imágenes y cuadro clínico específicos.

**Palabras clave:** Sarcoidosis cardíaca - Resonancia magnética - Tomografía por emisión de positrones - Fibrosis - Inflamación miocárdica

## ABSTRACT

**Background:** Recent studies suggest combining the findings of cardiac magnetic resonance (CMR) and positron emission tomography (PET) to increase sensitivity in the diagnosis of cardiac sarcoidosis (CS).

**Objective:** To evaluate the complementary value of CMR and PET in the diagnosis of CS.

**Methods:** From December 2018 to July 2020, 6 patients (4 males and 2 females) with suspected CS were referred to our facility for evaluation of myocardial inflammation. A resting <sup>13</sup>N Ammonia myocardial perfusion test and a <sup>18</sup>F Fluorodeoxyglucose (FDG) PET were performed to evaluate myocardial inflammation and/or fibrosis. All patients had a previous gadolinium-enhanced CMR.

**Results:** The average age was 60 ± 9 years. Fifty percent of the patients had a history of systemic sarcoidosis and the remaining 50% had suspected isolated CS. None of the patients had active myocardial inflammation based on the PET findings. With the combination of PET patterns and enhanced CMR, the patients were reclassified as follows: 50% had less than 10% chance of having CS and the other 50% was classified as possible cases of CS. None of the patients received immunosuppressants.

**Conclusion:** In our patient population with suspected CS and inflammation, we conducted a PET study following a CMR to assess the potential for CS. In the absence of a gold standard, it is suggested that the diagnosis of CS should be based on probabilities according to specific imaging patterns and clinical features.

**Key words:** Cardiac Sarcoidosis - Magnetic Resonance Imaging - Positron Emission Tomography - Fibrosis - Myocardial Inflammation

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:414-420. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20573>

Recibido: 08/07/2022 - Aceptado: 25/10/2022

Dirección para separatas: Dra. Roxana Campisi - Av. Maipú 1668, (B1602ABQ) Vicente López Buenos Aires, Argentina - Teléfono: +54 911 4837-5555 (Interno: 1224) - E-mail: roxanacampisi@yahoo.com

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Nuclear y PET/CT de Diagnóstico Maipú-DASA S.A.

\*Para optar a Miembro Titular

## INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es un trastorno inflamatorio multisistémico de etiología desconocida, que se caracteriza por la formación de granulomas no caseificantes que pueden afectar diferentes órganos. (1,2) La tasa de afectación cardíaca por sarcoidosis es variable y oscila entre el 20% y el 75%. Los granulomas en la sarcoidosis cardíaca (SC) se pueden encontrar en cualquier parte del corazón, pero el ventrículo izquierdo, el tabique interventricular y el músculo papilar son los más frecuentemente comprometidos. (2) La prevalencia del compromiso cardíaco clínicamente evidente es ~5%, y es una de las principales causas de muerte relacionada con la enfermedad. Los pacientes con SC pueden comenzar con una lesión miocárdica asintomática seguida de insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmia ventricular, trastornos de la conducción o muerte cardíaca súbita. El diagnóstico precoz del SC es un factor clave para implementar estrategias específicas para mejorar el pronóstico. Los criterios de diagnóstico actuales se basan en las pautas modificadas del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW) publicadas en 2006 y revisadas en 2017, y en la declaración de consenso de expertos de Heart Rhythm Society (HRS) publicada en 2014. (3-4) Ambos implican la demostración histológica o la integración de características clínicas y de imagen de relevancia. Sin embargo, el diagnóstico preciso de la SC sigue siendo un desafío debido a las limitaciones de los criterios clínicos existentes y al bajo rendimiento diagnóstico de la biopsia endomiocárdica por la afectación parcheada del músculo cardíaco. Dado que la sarcoidosis puede afectar el miocardio y causar inflamación, edema, fibrosis y remodelación, las técnicas de imagen no invasivas pueden ser de utilidad clínica para detectar todo el espectro de esta enfermedad. (5)

En las células inflamatorias, el metabolismo de la glucosa se encuentra aumentado y puede ser detectado por el aumento de la captación de la  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglucosa (FDG) a través de la tomografía por emisión de positrones integrada con tomografía computada (PET/TC). (6-8) Con esta técnica podemos documentar la presencia o ausencia de inflamación activa del miocardio, por lo cual hay un creciente interés en la utilización de la PET/TC para el diagnóstico y potencial guía al tratamiento en pacientes con sospecha de SC. (7-9) El protocolo actual recomendado por la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear (ASNC) y de Medicina Nuclear (SNMMI) (8,10) es la realización de un estudio PET/TC cardíaco tanto del metabolismo con FDG como de la perfusión miocárdica en reposo para poder evaluar los componentes de la SC: el inflamatorio y el fibrótico.

Estudios recientes sugieren combinar los hallazgos de la PET/TC con los patrones de realce tardío de la resonancia magnética cardíaca (RMC) para incrementar la sensibilidad diagnóstica de esta patología. (11-14)

El objetivo del presente estudio fue evaluar el valor complementario de la RMC y la PET/TC para establecer la posibilidad de padecer SC e inflamación activa del miocardio en pacientes con sospecha de SC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva 6 pacientes consecutivos (4 hombres y 2 mujeres) referidos a nuestro servicio PET entre diciembre de 2018 y julio 2020 con sospecha de SC para evaluar inflamación miocárdica. Todos los pacientes realizaron una dieta rica en grasas y baja en carbohidratos 36 hs previas al estudio PET, más 12 horas de ayuno. Se efectuó un estudio de perfusión miocárdica en reposo gatillado con  $^{13}\text{N}$  Amonio (0,17 mCi/kg) y a continuación se inyectaron 0,11 mCi/kg de FDG con adquisición de las imágenes cardíacas y de cuerpo entero a la hora de su administración. Todas las imágenes PET se alinearon con una TC de baja dosis

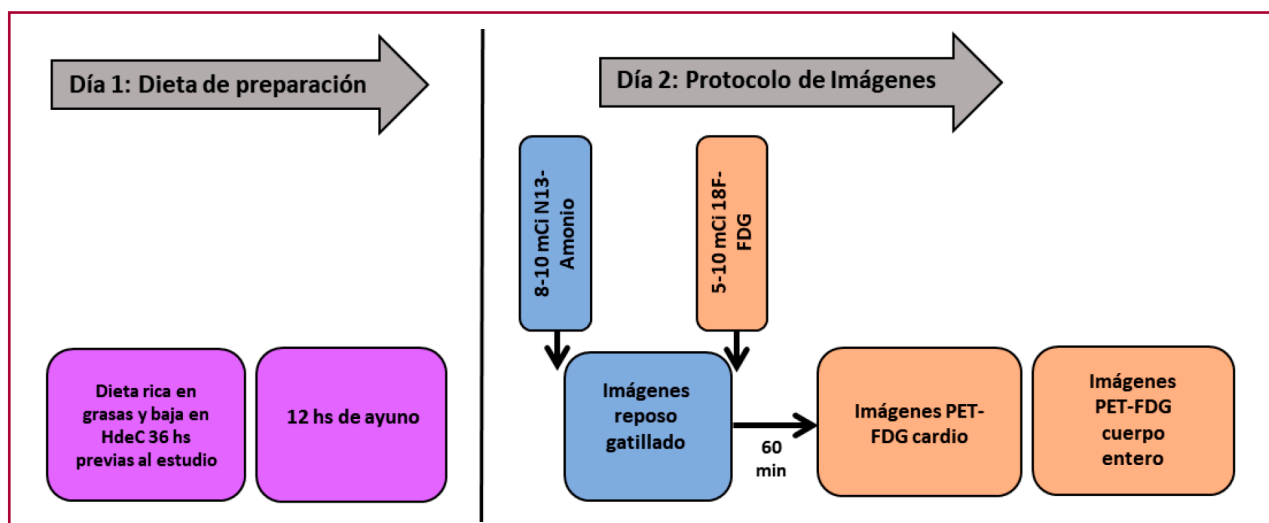


Fig. 1. Protocolo PET/TC

Este esquema muestra el protocolo de estandarización de la dieta en los pacientes enrolados en el estudio como así el protocolo de imágenes utilizado para la realización de la tomografía por emisión de positrones integrada con tomografía computada (PET/TC).

y se corrigieron por atenuación (Figura 1). Las imágenes de perfusión en reposo se interpretaron en base a un *score* de perfusión de suma de 0 a 4 (0: Normal y 4: Ausencia de captación). Para la evaluación de la captación de FDG se utilizó un puntaje de 0 a 4 por método visual (0: Ausencia de captación, 1: Difusa, 2: Focal en difusa, 3: Focal y 4: Multifocal), para cada uno de los 17 segmentos analizados. Además se realizó un análisis semicuantitativo de las imágenes a través del cálculo de valor de absorción máxima de FDG en el área anormal (SUV<sub>máx</sub>). En base a la combinación de los hallazgos entre la perfusión miocárdica y la captación de FDG se describieron los siguientes patrones PET (8): 1. Normal: Perfusión normal con ausencia de captación de FDG, 2. Inespecífico: Perfusión normal con captación difusa de FDG, 3. Inflamación: Perfusión anormal con captación focal de FDG (patrón PET *mismatch*), 4. Fibrosis: Perfusión anormal con ausencia de captación de FDG.

A todos los pacientes se les realizó una RMC clínicamente indicada con administración de gadolinio, previo al estudio PET. La presencia y el patrón de realce tardío fue clasificado como: subendocárdico, intramiocárdico, subepicárdico y parcheado. La probabilidad de SC por RMC fue: no (<10%) en ausencia de realce tardío, posible (10-50%): área focal de realce en presencia de diagnósticos alternativos más probables a la SC (por ejemplo, hipertensión pulmonar), probable (50-90%) áreas multifocales de realce compatibles con SC sin poder descartar otros diagnósticos como la miocarditis, y alta probabilidad: (>90%) áreas multifocales de realce compatibles con patrón de SC en ausencia de diagnóstico alternativo. (14).

Luego de interpretar las imágenes de los estudios PET y de RMC, se combinaron ambos resultados para calcular la probabilidad de padecer SC: no (<10%), posible (10-50%), probable (50-90%) o altamente probable (>90%). El diagnóstico final para cada paciente fue asignado en base a la combinación de los estudios RMC-PET, la revisión de los datos clínicos y otros estudios diagnósticos complementarios. (12,14,15)

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la realización del estudio PET y de la RMC.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  DS, mientras que las variables categóricas se presentan como porcentajes.

### RESULTADOS

Las características de la población se presentan en la tabla 1. La edad media fue de  $60 \pm 9$  años. El 50% de los pacientes estaban internados al solicitarse la RMC y el estudio PET. Ninguno de los pacientes tenía antecedente de infarto agudo de miocardio. La media de la fracción de eyección ventricular izquierda por PET-gatillado:  $42 \pm 15\%$ . Tres de los 6 pacientes tenía lesiones no significativas en las arterias epicárdicas por cinecoronariografía, 2 lesiones moderadas y una paciente antecedente de angioplastia a la arteria descendente anterior. Todos los pacientes obtuvieron una adecuada supresión fisiológica de la utilización de glucosa luego del cumplimiento estricto de la dieta. Se pudo interpretar las imágenes de FDG-PET en el 100% de los pacientes.

El 50% de los pacientes referidos al estudio PET presentaban antecedente de sarcoidosis sistémica (grupo: Con SS), en un caso confirmado por biopsia extracar-

**Tabla 1.** Características de la población

| Variables                             | Pacientes n=6 |
|---------------------------------------|---------------|
| Demográficas                          |               |
| Edad (años)                           | 60 $\pm$ 9    |
| Hombre                                | 4             |
| Mujer                                 | 2             |
| Antecedentes clínicos                 |               |
| Sarcoidosis sistémica                 | 3             |
| IAM previo                            | 0             |
| Enfermedad coronaria no significativa | 3             |
| Lesiones moderadas                    | 2             |
| Angioplastia a la arteria DA          | 1             |
| RMC previa                            | 6             |
| Realce tardío                         | 5             |
| FEVI basal por PET gatillado (%)      | 42 $\pm$ 15   |
| Biopsia extracardíaca/endomiocárdica  | 3             |

Abreviaturas: IAM: Infarto agudo de miocárdico, DA: Descendente anterior, RMC: Resonancia magnética cardiaca, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PET: Tomografía por emisión de positrones.

díaca y en los otros 2 pacientes por diagnóstico clínico. Se sospechó SC en 2 de ellos por taquicardia ventricular no sostenida documentada en el ECG Holter y en el restante por disfunción ventricular izquierda y mio-pericarditis. El 67% de este grupo presentó realce tardío en la RMC. En un paciente el realce era intramiocárdico inferolateral basal y en el otro parcheado (categorías: posible/probable, respectivamente). Las imágenes PET cardio-dedicadas mostraron los siguientes patrones: 2 pacientes con patrón normal y 1 paciente con patrón de fibrosis. En la adquisición de cuerpo entero, una paciente presentó adenopatías con leve a moderada actividad metabólica (SUV<sub>max</sub>: 4,1) en ambos hilios y en el mediastino y en los otros 2 pacientes se observó compromiso ganglionar supra e infradiaphragmático, con un incremento difuso de la captación de <sup>18</sup>F-FDG en la médula ósea en uno de los casos (SUV<sub>max</sub>: 3,6).

Del otro 50%, con sospecha de SC aislada (grupo: Sin SS), 2 pacientes padecían de insuficiencia cardíaca descompensada y taquicardia ventricular no sostenida y una paciente presentó fibrilación auricular de alta respuesta en contexto de disfunción ventricular izquierda. Todos los pacientes de este grupo presentaron en la RMC realce tardío extenso y parcheado a predominio intramiocárdico, presentándose a la miocarditis como diagnóstico diferencial (categorías: probable para SC). Las imágenes PET mostraron los siguientes patrones: 1 paciente presentó patrón normal, 2 pacientes patrón inespecífico (SUV<sub>máx</sub>: 1,27  $\pm$  2,02), (Figura 2). Las imágenes de cuerpo entero no mostraron captación patológica de FDG. Sólo en un paciente se detectó un incremento difuso de captación de FDG en la glándula tiroidea (SUV<sub>max</sub>: 5.3) como hallazgo incidental.

Con la combinación de los patrones de perfusión-FDG PET y el realce por RMC se reclasificó a los pacientes: 50% de los pacientes tuvo menos del 10% de probabilidad de padecer SC y el otro 50% se clasificó como posible (Figura 3). Ninguno de los 6 pacientes recibió tratamiento inmunosupresor.

A 3 de los 6 pacientes de nuestro estudio se les realizó una biopsia endomiocárdica (BEM). En 2 pacientes la BEM fue inespecífica y en otro positiva. Los 3 pacientes presentaron realce tardío en la RMC mientras que la PET mostró patrón normal e inespecífico en los pacientes con BEM inespecífica. En el paciente

| CASO | DATOS CLÍNICOS  | RMC | Probabilidad SC por RMC | PET | Patrón PET   |
|------|---|-----|-------------------------|-----|--------------|
| 1    | M, 45 años. <i>Sarcoidosis multisistémica</i> desde 2009. MC: Dolor precordial. <i>Ecodoppler</i> : trastorno <i>nuevo</i> de la MP y deterioro L-M de la FEVI. |     | No SC <10%              |     | Normal       |
| 2    | M, 57 años. <i>Sarcoidosis Cardíaca</i> 2018 (Dx por biopsia, tto inmunosupresor). MC: palpitaciones. <i>Holter</i> : Arritmia Ventricular Compleja.            |     | Probable SC 50-90%      |     | Fibrosis     |
| 3    | M, 51 años. MC: ICC. <i>ETT</i> : dilatación del VI, FSVI deterioro severo.   |     | Probable SC 50-90%      |     | Inespecífico |

Fig. 2. Ejemplos del valor complementario de la RMC con los patrones PET

Se ejemplifican a través de 3 casos los patrones combinados de resonancia magnética cardíaca (RMC) y de tomografía por emisión de positrones (PET) en la sospecha de SC de los pacientes de nuestro estudio.

Abreviaturas: MC: motivo de consulta, Dx: diagnóstico, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, Tto: tratamiento, ETT: ecocardiograma trans-torácico, MP: motilidad parietal, L-M: leve a moderado, FSVI: función sistólica del VI, SC: sarcoidosis cardíaca, TC: tomografía computada.

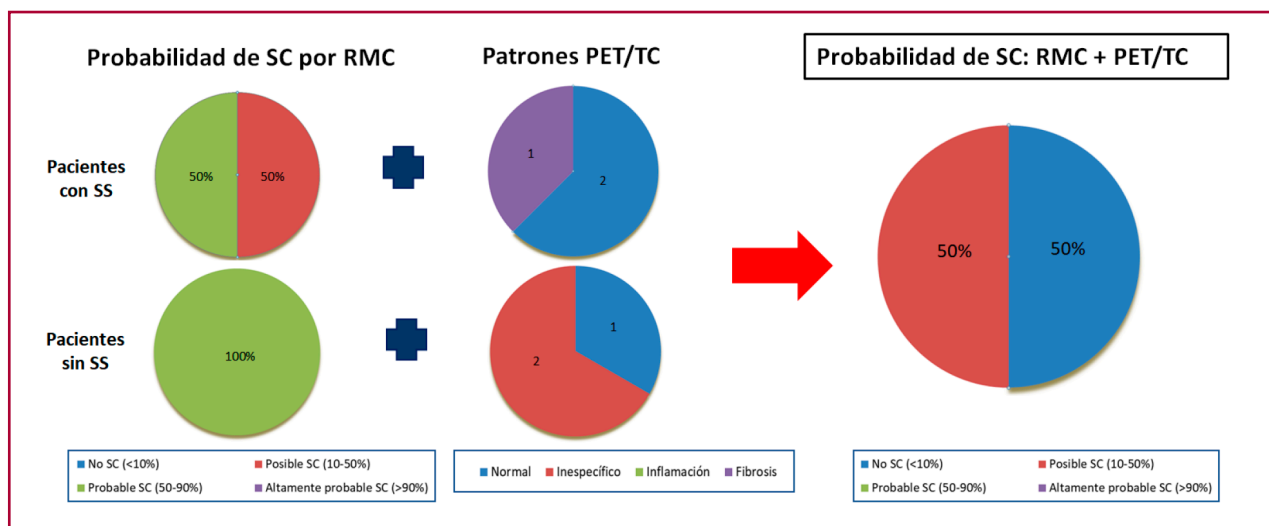


Fig. 3. Reclasificación de probabilidad de SC por RMC + PET/TC

Distribución de la probabilidad de sarcoidosis cardíaca (SC) basada en la resonancia magnética cardíaca (RMC) y los hallazgos de los patrones de la tomografía por emisión de positrones (PET). Se muestra en el panel de la derecha la probabilidad de sarcoidosis cardíaca (SC) al combinar ambos métodos.

Abreviaturas: SS: sarcoidosis sistémica, TC: tomografía computada.

con BEM positiva el patrón PET fue de fibrosis (sin inflamación activa del miocardio pero con defectos de perfusión miocárdica).

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo del presente estudio es que en nuestro grupo de pacientes la combinación de la RMC con la PET reclasificó la posibilidad de padecer SC. Sumando los hallazgos de los patrones de imágenes PET/RMC al cuadro clínico, a otros estudios de imágenes disponibles y a información histopatológica, ninguno de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor.

Los criterios diagnósticos para la SC se basan en las guías de la sociedad Japonesa y en la del Ritmo cardíaco, los cuales involucran a la demostración histológica de la SC por BEM y a la integración de datos clínicos con patrones específicos en estudios complementarios con imágenes. (3,4) Modalidades de avanzada como la RMC y el PET con FDG surgen como nuevas herramientas para mejorar la precisión diagnóstica de esta entidad, ambas recientemente incorporadas a dichas las guías (3,4). En general, la PET con FDG tiene mayor sensibilidad y la RMC mayor especificidad en el diagnóstico de SC. (7,11,13) Cuando combinamos ambas técnicas para diagnosticar SC la sensibilidad es del 94%. (12) Es importante remarcar que pocos estudios existen en la literatura que comparen la sensibilidad y la especificidad de la combinación de ambas modalidades en la evaluación de la sospecha de SC. Probablemente esto esté vinculado al hecho de que en esta patología no existe un patrón oro contra el cual comparar los hallazgos de los estudios de imágenes. (12,13)

Vita y col. (14) publicaron recientemente el valor complementario de este enfoque multimodal, con el que categorizaron en posibilidades diagnósticas para SC a 107 pacientes con sospecha de SC. Los autores reportaron que el 85% tenía realce tardío en la RMC mientras que el 76% tenía captación patológica de FDG. Entre los pacientes con realce tardío, el 66% tenía captación anormal de FDG lo que sustenta la hipótesis de que la sola presencia de realce tardío no pueda ser utilizada como guía terapéutica antiinflamatoria. En nuestra población, el 83% de los pacientes tuvieron realce tardío en la RMC y el 67% no presentó captación de FDG en el estudio PET, indicando ausencia de inflamación activa en el miocardio. Nuestros hallazgos refuerzan el concepto del papel complementario de ambas técnicas en la evaluación de la sospecha de SC.

Aunque varios patrones de realce tardío por RMC pueden ser observados en pacientes con SC, los hallazgos más habituales son multifocales y parcheados. Los hallazgos típicos en pacientes con SC incluyen al realce subepicárdico e intramiocárdico junto al septum basal, muchas veces con extensión a la inserción del ventrículo derecho y a la pared inferolateral. Si bien no hay un patrón específico por RMC para el diagnóstico de SC, la extensión del realce tardío es un marcador pronóstico importante. (11,14,16)

Los estudios de PET para el estudio de esta entidad, de acuerdo con las guías de ASNC y SNMMI, deben incluir tanto un estudio de perfusión miocárdica en reposo como de FDG para diferenciar los diferentes patrones de la enfermedad. (8) Utilizamos a la FDG para obtener imágenes de inflamación en la sarcoidosis porque la captación de FDG se encuentra aumentada en las regiones del miocardio con alta densidad de macrófagos. Este incremento en la captación de FDG se debe a que los macrófagos presentan elevados niveles de proteínas GLUT y de hexoquinasa. (5,17,18) Al combinar el estudio de perfusión miocárdica con el de FDG, la PET permite evaluar todo el espectro de la SC (desde el miocardio normal, pasando por la inflamación activa, hasta la fibrosis sin inflamación). (5,8) Es importante remarcar que la evaluación combinada de perfusión e inflamación posee valor pronóstico. (8,9,12,14,19) Estudios recientes mostraron que el valor pronóstico de la captación anormal de FDG parece ser mayor cuando se asocia a defectos de perfusión miocárdica. (8,12,14) Debe remarcar la importancia clínica de identificar defectos de perfusión y una captación anormal de FDG por el miocardio, porque estos pacientes se encuentran con un riesgo muy elevado de muerte y de arritmias ventriculares en comparación con pacientes que presentan un estudio PET normal (19,20). Específicamente, los pacientes que presentan patrón PET *mismatch* y captación de FDG en el ventrículo derecho, tienen el peor pronóstico (20). Esto implica que, en parte, la precisión diagnóstica del estudio con FDG dependerá de la adecuada supresión fisiológica de la utilización de glucosa por el miocardio normal, la cual se obtiene con una dieta apropiada baja en carbohidratos y alta en grasas. (20-23) En nuestro estudio, los pacientes realizaron una dieta de supresión previa al examen PET, obteniendo imágenes de excelente calidad en todos los participantes. Por lo cual, los hallazgos de nuestro estudio no pueden ser atribuidos a factores técnicos por preparación inadecuada del paciente. Siguiendo las recomendaciones de las guías, todos los pacientes fueron analizados según los patrones combinados de la perfusión miocárdica con <sup>13</sup>N Amonio con los de FDG y se decidió la terapéutica considerando el contexto clínico de los pacientes junto a otros estudios complementarios. (8,14)

## Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene varias limitaciones: 1) Como describimos previamente, la RMC y el estudio PET con FDG evalúan procesos patológicos diferentes: fibrosis, vía realce tardío en el primero e inflamación a través de la captación FDG por los macrófagos en el segundo. (24) Es importante enfatizar que ninguna de las dos técnicas es específica para diagnosticar fibrosis o inflamación causada por SC. (20,22,24-28) La miocarditis, la necrosis y la hibernación miocárdicas, entre otras patologías, pueden presentar patrones similares a los descriptos en la sospecha de SC por ambas modalidades. (14,20) Por lo cual, la información obtenida tanto por la

RMC como por la PET debe ser siempre interpretada dentro del cuadro clínico del paciente y en el contexto de otros estudios complementarios. 2) El *n* de nuestra población es bajo por lo cual no podemos realizar comparaciones estadísticas entre los 2 grupos de pacientes analizados (i.e.: con SS y sin antecedente de SS). 3) Si bien nuestra población de pacientes es pequeña, al ser la SC una patología poco prevalente, nuestros hallazgos proveen relevante información diagnóstica de acuerdo con publicaciones previas.

## CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con sospecha de SC e inflamación, realizamos un estudio PET luego de la RMC para calcular probabilidades de padecer SC. Luego de combinar los patrones de realce tardío por RMC y los patrones de perfusión/ FDG por PET, ninguno de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor. En ausencia de un patrón oro, se sugiere que el diagnóstico de SC se base en probabilidades de acuerdo a patrones de imágenes y cuadro clínico específicos para eventualmente guiar la terapéutica.

## Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Circulation. 2009;120:1969-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.85135>
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;30:76-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456>.
- . The Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, the Diffuse Pulmonary Study Group of the Health and Labor Sciences Research Grant-supported Rare/Intractable Disease Project et al. Committee for revision of the diagnostic standard for sarcoidosis. Diagnostic standard and guideline for sarcoidosis - 2006. *JJSOG* 2007; 27: 89-102
- Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1305-23. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.043>
- Campisi R, Merani MF, Marina MI. BMIPP SPECT in cardiac sarcoidosis: A marker of risk? *J Nucl Cardiol* 2021;28:930-5. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02626-6>
- Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:1030-6.
- Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53:241-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090662>.
- Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of 18F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring. *J Nucl Cardiol* 2017;24:1741-58. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0978-9>
- Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:329-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.022>.
- Shah N, Dorbala S, Dilsizian V. Positron emission tomography assessment of cardiovascular inflammation (ASNC PET Practice Points) 2016.
- Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, Anzai T, Asano K, Fukuda K. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 2014;146:1064-72. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0139>
- Bravo PE, Raghu G, Rosenthal DG, Elman S, Petek BJ, Soine LA, et al. Risk assessment of patients with clinical manifestations of cardiac sarcoidosis with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardio* 2017;241:457-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.033>
- Ahluwalia M, Pan S, Ghesani M, Phillips LM. A new era of imaging for diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: Hybrid cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:1996-2004. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01770-4>
- Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, Bravo PE, Mullins E, Hulten E., Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007030. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007030>.
- Ahmadian A, Brogan A, Berman J, Sverdlow AL, Mercier G, Mazzini M, et. Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2014;21:925-39. <https://doi.org/10.1007/s12350-014-9901-9>.
- Hulten E, Agarwal V, Cahill M, Cole G, Vita T, Parrish S, et al. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005001. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005001>
- Treglia G, Taralli S, Mattoli MV, Giordano A. Utility of whole-body Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with sarcoidosis. In: *Medical Imaging: Procedures, Techniques and Applications*, 2012. p.39-50
- Isiguzo M, Brunken R, Tchou P, Xu M, Culver DA. Metabolism-perfusion imaging to predict disease activity in cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:50-5.
- Slart RH, Glaudemans AW, Lancellotti P, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, et al; Document Reading Group. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018;25:298-319. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1043-4>.
- Bravo P and Taqueti V. Cardiac MRI vs. PET for the evaluation of cardiac sarcoidosis: Consider MRI first. Expert analysis. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/04/10/08/43/cardiac-mri-vs-pet>
- Tilkemeier PL, Bourque J, Doukky R, Sanghani R, Weinberg RL. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures : Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2017;24:2064-128. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1057-y>.

22. Bokhari S, Lin JC, Julien HM. FDG is a superior tool in the diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. Expert analysis. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/04/10/08/43/fdg-pet-is-a-superior-tool>
23. Bois JP, Muser D, Chareonthaitawee P. PET/CT Evaluation of Cardiac Sarcoidosis. *PET Clin* 2019;14:223-32. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.12.004>
24. Aitken M, Chan MV, Urzua Fresno C, Farrell A, Islam N, McInnes MDF, et al. Diagnostic Accuracy of Cardiac MRI versus FDG PET for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2022;304(3):55679.
25. Youssef G, Beanlands RS, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 2011; 97:2078.
26. Ahmadian A, Brogran A, Berman J, Sverdlov AL, Mercier G, Mazzini M, et al. Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014; 21:92539.
27. Blankstein R, Waller AH. Evaluation of known or suspected cardiac sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9: e000867.
28. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Gonzalez JA, Kramer CM, Patel AR, Salerno M. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:411420. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.05.009.

# Patrones de injuria miocárdica en pacientes recuperados de COVID-19: hallazgos en estudios de resonancia magnética cardíaca y su pronóstico

## *Patterns of myocardial injury in patients recovered from COVID-19: findings on cardiac magnetic resonance imaging studies and their prognosis*

EZEQUIEL ESPINOSA<sup>1</sup>, PATRICIA SFORZINI<sup>1</sup>, ANDRÉS D'AMICO<sup>1</sup>, LUCIANO DE STEFANO<sup>MTSAC 1</sup>, OSCAR MONTAÑA<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La pandemia de COVID-19 sigue causando mortalidad y morbilidad significativas en todo el mundo. La afectación cardiovascular se asocia con malos resultados clínicos a corto y mediano plazo. La resonancia magnética cardíaca (RMC) es un método muy útil para detectar y caracterizar alteraciones del miocardio, por lo que se ha utilizado para identificar las diferentes complicaciones post COVID-19. El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia, el tipo y el pronóstico a 6 meses de los hallazgos de RMC en una cohorte no seleccionada de pacientes derivados a nuestro centro.

**Material y métodos:** Estudio observacional de cohorte, prospectivo, unicéntrico. Se incluyeron pacientes consecutivos derivados para realización de RMC. Se clasificó a los pacientes en cinco grupos: RMC normal (grupo A), fibrosis inespecífica (grupo B), inflamación miocárdica aislada (grupo C), miocarditis (grupo D) y fibrosis isquémica (grupo E). Se realizó seguimiento a 6 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 298 pacientes, 51% mujeres. La RMC se realizó una mediana de 68 días posterior al alta epidemiológica. El 64,5% fue clasificado como grupo A, el 21,8% como grupo B, el 10,4% como grupo C. De estos, en 6 pacientes se repitió la RMC, que evidenció normalización de la alteración basal. Seis pacientes presentaron diagnóstico de miocarditis (2%, grupo D), y cuatro (1,3%), de infarto de miocardio (grupo E). Dos pacientes del grupo E fueron revascularizados en el seguimiento, el resto de la cohorte no presentó eventos.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes (86%) no presentaron hallazgos patológicos en la RMC. Dada la magnitud de la pandemia, no creemos recomendable el tamizaje de complicaciones cardíacas post COVID-19 con RMC en la población general, sino que debería reservarse para aquellos individuos con sospecha de injuria miocárdica.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2 - COVID-19 - Coronavirus - Imágenes de resonancia magnética - Miocarditis - Infarto de miocardio

### ABSTRACT

**Background:** COVID-19 continues to cause significant mortality and morbidity worldwide. Cardiac involvement is associated with long-term and medium-term negative clinical outcomes. Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) is a useful technique to detect and characterize myocardial disorders, so it has been used to identify different post-COVID-19 complications.

**Objective:** This study was aimed to evaluate the presence, the type, and the 6-month prognosis of the CMRI findings in an unselected cohort of patients referred to our site.

**Methods:** Single-center, prospective, observational cohort study. We included consecutive patients referred to our site for a CMRI. They were classified into five groups: normal CMRI (Group A), nonspecific myocardial fibrosis (Group B), isolated myocardial inflammation (Group C), myocarditis (Group D) and ischemic myocardial fibrosis (Group E). A 6-month follow-up was performed.

**Results:** We enrolled 298 patients, 51% women. CMRI was performed at a median of 68 days following epidemiological discharge. Patients were assigned to the groups as follows: 64.5% to Group A, 21.8% to Group B, and 10.4% to Group C. CMRI was repeated in six patients, and it showed that altered basal levels returned to normal. Six patients in Group D (2%) were diagnosed with myocarditis, and four in Group E (1.3%) suffered from myocardial infarction. Two patients in Group E underwent a revascularization procedure during their follow-up. The remaining cohort did not suffer from any event.

**Conclusion:** No pathological findings were found on most patients' CMRI (86%). Given the scale of the pandemic, we do not consider advisable to assess post-COVID-19 cardiac complications in general population by means of CMRI. In contrast, CMRI should be performed on those patients suspected of myocardial injury.

**Key words:** SARS-CoV-2 - COVID-19 - Coronavirus - Magnetic Resonance Imaging - Myocarditis - Myocardial Infarction

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:421-428. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20567>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:381-382. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20572>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:403-404. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:429-436. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Recibido: 20/07/2022 - Aceptado: 10/09/2022

**Dirección para separatas:** Ezequiel Espinosa. DIM Centros de Salud. Belgrano 135, B1704 Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina - E-mail: [ezequiel.espinosa2@gmail.com](mailto:ezequiel.espinosa2@gmail.com)

<sup>1</sup> DIM Centros de Salud.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus se identificó como causa de un brote de neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Wuhan, China. Esta nueva entidad (COVID-19) se diseminó al resto del mundo, siendo declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020. (1) A lo largo de 2022, la COVID-19 sigue causando una mortalidad y morbilidad significativas en todo el mundo. (2) Aunque la mayoría de los casos son leves, una minoría de pacientes sufre el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la causa más frecuente de muerte. Asimismo, se ha reportado la afectación de múltiples órganos, incluido el corazón (3), con la consecuente preocupación por el mayor riesgo de presentar secuelas a largo plazo. Con respecto a la injuria miocárdica, la misma se asocia a un peor pronóstico, (4) y se ha reportado especialmente en pacientes hospitalizados, de edad más avanzada, y con comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otras). (5-7) El aumento del nivel de troponinas en plasma, criterio diagnóstico de daño miocárdico y marcador de mal pronóstico en pacientes con COVID-19, podría responder a varios mecanismos: síndromes coronarios agudos, miocarditis, arritmias, síndrome de falla multiorgánica, tromboembolismo pulmonar, entre otros. (8) La resonancia magnética cardíaca (RMC), debido a su excelente resolución espacial y multiplicidad de secuencias de caracterización tisular, es un método muy útil para detectar fibrosis miocárdica secundaria a diversas patologías, establecer diagnóstico en pacientes con troponina elevada de etiología poco clara (9-11) e indispensable para el diagnóstico de miocarditis. (12)

En este contexto, los primeros estudios que utilizaron RMC en pacientes sobrevivientes de COVID-19, si bien presentaban limitaciones propias de estudiar una patología totalmente desconocida, han tenido resultados variados, algunos muy preocupantes, y han reportado hallazgos compatibles con compromiso cardíaco en pacientes ambulatorios con infección leve, (incluyendo jóvenes atletas, asintomáticos). (13,14) El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia, el tipo y el pronóstico a 6 meses de los hallazgos de RMC en una cohorte no seleccionada de pacientes derivados a nuestro centro.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte, prospectivo, unicéntrico.

### Población de estudio

Entre septiembre de 2020 y marzo de 2022 se incluyeron 298 pacientes derivados a nuestro centro para realización de RMC como estudio de posibles secuelas miocárdicas post-infección con el virus SARS-CoV2. Se registraron asimismo datos clínicos y de laboratorio. Se clasificó a los pacientes en cinco grupos según los hallazgos de la RMC índice: totalmente normal (grupo A), fibrosis miocárdica inespecífica sin signos de proceso inflamatorio activo (grupo B), signos de inflamación miocárdica aislada sin criterio diagnóstico de miocarditis

(grupo C), miocarditis definida (grupo D) y fibrosis miocárdica de origen isquémico (grupo E). Se realizó seguimiento a 6 meses, a través de la historia clínica electrónica (o llamado telefónico en caso de no contar con datos) para registrar internaciones y/o mortalidad.

Los estudios e intervenciones terapéuticas fueron decisión de cada médico tratante. En el informe de los estudios de RMC de los pacientes del grupo C se incluyó una sugerencia de realizar estudio de seguimiento a los 4-6 meses a fin de evaluar la resolución de los hallazgos inflamatorios.

### Estudio RMC

Se realizaron todos los estudios siguiendo estrictamente los protocolos nacionales e institucionales de control de infecciones. Se utilizó un resonador magnético de alto campo Philips Ingenia® V5 de 3.0T (Philips Healthcare, Holanda) equipado con paquete cardíaco avanzado incluyendo tecnología de *shimming* del campo magnético con radiofrecuencia (MultiTransmit). Se colocaron electrodos de carbono, no ferromagnéticos, para obtener imágenes gatilladas con el electrocardiograma (ECG). Se colocó sobre el tórax una antena de superficie de múltiples detectores. Las imágenes anatómicas axiales se obtuvieron con secuencia de sangre negra (*T1-Single Shot TSE*). Para las imágenes T1 y T2 Stir se utilizaron secuencias de *turbo spin-echo*. Las imágenes de cines se realizaron con secuencias Balanced-FFE. Las imágenes post contraste se obtuvieron luego de la infusión de 0,3 mmol/Kg de gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA-Dimeglumina) y de ajustar el TI, con secuencias PSIR TFE. Para la obtención de las imágenes de *T1 mapping* se utilizó una secuencia *Look-Locker* modificada (MOLLI), *balanced steady state precession*, que requiere una apnea breve (aproximadamente 12 segundos); se realizó en tres cortes de eje corto (basal, medioventricular, apical) antes de la administración de contraste. Aproximadamente 10 minutos luego de la administración de contraste se realizó la adquisición de las imágenes de *T1-mapping* post-contraste, en los mismos cortes de eje corto. Se programó con los siguientes parámetros: TE/TR/*flip-angle* (FA): 1.02 ns/2.2 ns, tamaño de vóxel  $2 \times 2 \times 10$  mm, pasos de codificación de fase  $n = 166$ , 11 imágenes de tres inversiones (3 + 3 + 5) con pausas luego de tres latidos antes de la segunda y la tercera inversión y un *adiabatic pre-pulse*. En la Figura 1 se detalla el protocolo utilizado.

### Análisis de las imágenes

Los análisis de rutina de la RMC se llevaron a cabo utilizando un *software* comercialmente disponible (ViewForum®, Extended Workspace, Philips Healthcare, Holanda). Los valores de T1 nativo del miocardio se cuantificaron colocando una "región de interés" (ROI, por su sigla en inglés) en forma conservadora a nivel septal, cuidando de no contaminar la medición con señal proveniente de la cavidad ventricular. Se tomó como límite superior normal para definir elevación del *T1-mapping*, el valor recientemente publicado por nuestro grupo, utilizando este mismo equipo y secuencia. (15) Para la estimación de la fracción de volumen extracelular, se colocaron ROIs a nivel miocárdico y del pool sanguíneo en las imágenes de *T1-mapping* nativo y post-contraste, siguiendo las recomendaciones de las guías. (16) En aquellos pacientes que no presentaban análisis de laboratorio reciente (<30 días), no se estimó esta variable.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* Stata 14.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, Estados Unidos). La normalidad de las distribuciones se analizó a través de la inspección de histogramas y el gráfico de probabilidad

normal, y con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se expresaron las variables categóricas como porcentajes, y las variables continuas como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil, RIC), según fuera apropiado. Para la comparación de dos o más variables con distribución normal se utilizaron las pruebas de t Student y análisis unidireccional de la varianza (ANOVA con la prueba post-hoc de Bonferroni), según correspondiera. Se exploraron las asociaciones por regresión lineal simple y multivariada.

**Consideraciones éticas**

El presente trabajo fue realizado acorde a las guías éticas internacionales vigentes para la realización de estudios con seres humanos, redactadas en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1964, última actualización 2013).

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, de manera anónima y codificada, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

Al tratarse de un estudio sin intervención, con datos que surgen de la práctica habitual, no se consideró necesaria la firma de un consentimiento informado.

**RESULTADOS**

**Características clínicas**

En total, 298 pacientes fueron incorporados al estudio. Entre los estudios basales de RMC, 295 se realizaron con contraste endovenoso (gadolinio), y 293 (98%) presentaron imágenes de T1- y T2- mapping adecuadas para su análisis. En cinco casos (1,6 %), las imágenes de mapas paramétricos presentaron marcados artifi-

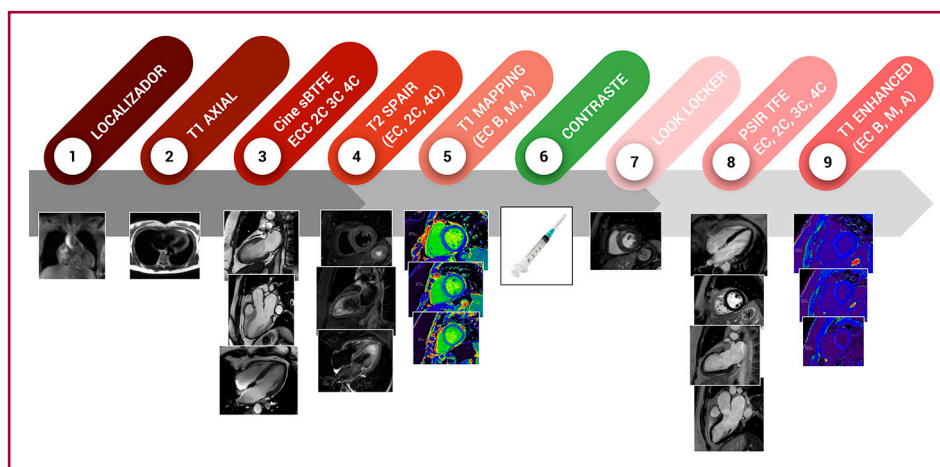
cios por movimiento respiratorio, lo que impidió una evaluación fidedigna.

La mediana de edad fue de 45 años (RIC 32-53), con buena representación de ambos sexos (51% femenino, 49% masculino). Con respecto a la COVID-19, 17% de los pacientes no refirieron síntomas atribuibles a la infección (en su vasta mayoría fueron hisopados por ser contactos estrechos de casos confirmados), mientras que 5,4% requirieron internación por neumonía. Al momento del estudio, 39% presentaba síntomas persistentes (fundamentalmente disnea de esfuerzo, tos y/o palpitaciones). La RMC se realizó una mediana de 68 días posterior al alta epidemiológica (RIC 38-108). (Tabla 1)

En función de los hallazgos del estudio de RMC, se clasificó a los pacientes en 5 subgrupos (Figura 2). El 64,5% (n = 192) de los pacientes presentó una RMC completamente normal (grupo A), mientras que en 21,8% de los casos (n = 65) se observó realce tardío de gadolinio (RTG) intramiocárdico inespecífico (grupo B). Entre éstos, predominaron ampliamente los patrones lineal intramiocárdico a nivel septal basal, o bien en puntos de inserción del ventrículo derecho.

Por otro lado, 31 pacientes (10,4%) presentaron alteraciones exclusivamente en los mapas paramétricos (T1-mapping en 29 casos, T1- y T2- mapping en 2 casos), sin otros criterios que sostuvieran el diagnóstico de miocarditis (clínica, cambios en el ECG, fibrosis miocárdica subepicárdica, etc). A este grupo se los interpretó como portadores de cambios inflamatorios aislados (grupo C). Entre estos pacientes, 6 fueron

**Fig. 1.** Protocolo de Resonancia Magnética Cardíaca utilizado en el estudio



**Tabla 1.** Características basales de la población estudiada (n = 298).

|                       |                |                           |                 |
|-----------------------|----------------|---------------------------|-----------------|
| Sexo femenino         | 51% (n = 153)  | Presentación asintomática | 17% (n = 51)    |
| Edad, años            | 45 (RIC 32-53) | Síntomas persistentes     | 39% (n = 116)   |
| Hipertensión arterial | 16% (n = 49)   | Internación               | 5,4% (n = 16)   |
| Dislipidemia          | 13% (n = 40)   | Días desde el alta a RMC  | 68 (RIC 38-108) |
| Tabaquismo            | 6,7% (n = 20)  |                           |                 |
| Diabetes Mellitus     | 5,4% (n = 16)  |                           |                 |
| Sobrepeso / Obesidad  | 4% (n = 12)    |                           |                 |

sometidos a una segunda RMC, con una media de 159 días de diferencia (rango 105-189 días). En todos los casos se observó la normalización de la señal de *T1-mapping*. (Figura 3)

Las características basales de los grupos A, B y C se presentan en la Tabla 2

Seis pacientes (2%) presentaron diagnóstico de miocarditis (grupo D), mientras que en 4 casos (1,3%) el diagnóstico fue de fibrosis miocárdica de origen isquémico (grupo E). De los pacientes con patrón isquémico, dos de ellos fueron revascularizados. Ninguno de los 296 pacientes restantes presentó algún resultado clínico adverso a 6 meses.

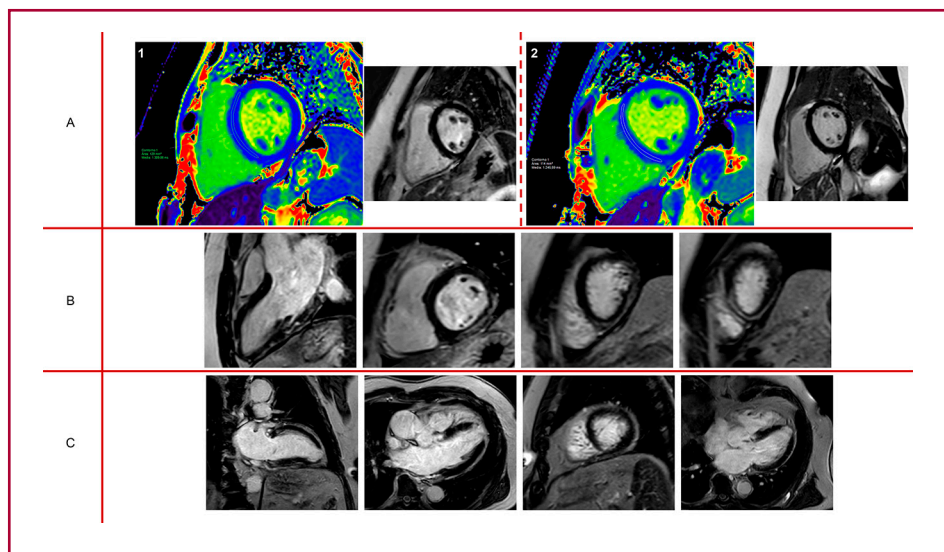
Con respecto a los valores observados de *T1-mapping*, tras excluir los diez pacientes con diagnóstico específico (miocarditis o IAM), la única variable asociada significativamente en el análisis univariado con

un mayor valor fue el sexo femenino (diferencia global de medias: 17 mseg;  $p < 0,00001$ ). (Figura 4)

**Patrones de injuria miocárdica**

En total, se detectó RTG en 81 pacientes (27,2%). En la mayoría de los casos (88%) se trató de focos de realce intramiocárdico inespecífico (puntos de inserción del ventrículo derecho, realce lineal septal basal, etc.).

Cuatro pacientes presentaron injuria subendocárdica/transmural, con distribución típica de fibrosis de origen isquémico. De éstos, un paciente presentaba antecedentes de enfermedad coronaria (infarto de miocardio apical en 2009, no revascularizado). Los otros tres pacientes fueron remitidos para estudio de posible miocarditis post COVID-19; dos consultaron por palpitaciones y presentaban extrasistolia ventricular frecuente, mientras que el restante había consultado



**Fig. 2.** Ejemplos de hallazgos en la Resonancia Magnética Cardíaca

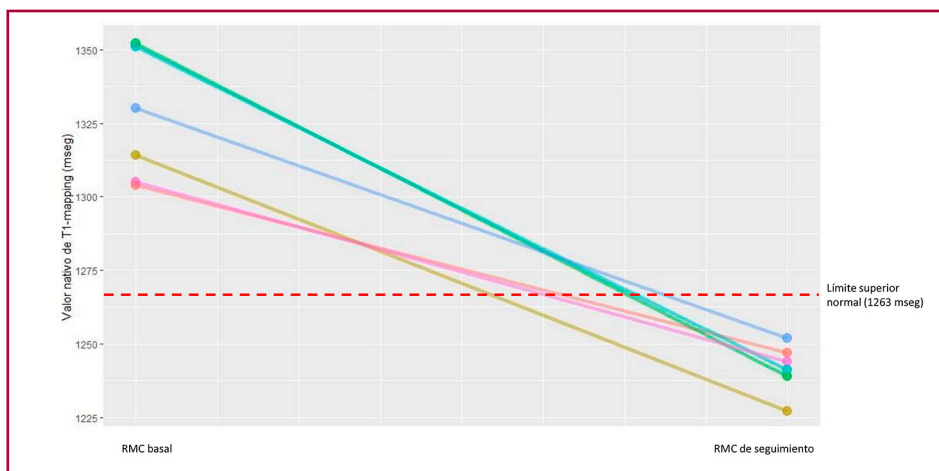
Panel A: 1. paciente con señal de *T1-mapping* aumentada (1310 mseg), sin signos de fibrosis focal; 2. mismo paciente en estudio de seguimiento a los 5 meses con señal de *T1-mapping* normal (1246 mseg). Panel B: Realce tardío subepicárdico inferolateral e inferior en paciente con diagnóstico de miocarditis. Panel C: Realce tardío subendocárdico inferoapical y apical estricto, compatible con secuela de etiología isquémica.

|                           | A           | B           | C           |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Sexo femenino             | 48%         | 54%         | 74%         |
| Edad, años                | 40 (31-70)  | 50 (35-55)  | 46 (38-55)  |
| Hipertensión arterial     | 12,5%       | 24,6%       | 19,4%       |
| Dislipidemia              | 13%         | 15,4%       | 12,9%       |
| Tabaquismo                | 6,8%        | 4,6%        | 12,9%       |
| Diabetes Mellitus         | 4,2%        | 9,2%        | 3,2%        |
| Presentación asintomática | 17,2%       | 12,3%       | 19,35%      |
| Síntomas persistentes     | 38,5%       | 40%         | 42%         |
| Internación               | 5,7%        | 7,7%        | 0%          |
| Días desde el alta a RMC  | 67 (38-105) | 68 (43-109) | 50 (30-111) |
| T1_mapping nativo (mseg)  | 1224 ± 21   | 1231 ± 21   | 1294 ± 31,7 |
| T2_mapping (mseg)         | 45 ± 4      | 45 ± 3      | 46 ± 3      |

**Tabla 2.** Características basales de los grupos A, B y C

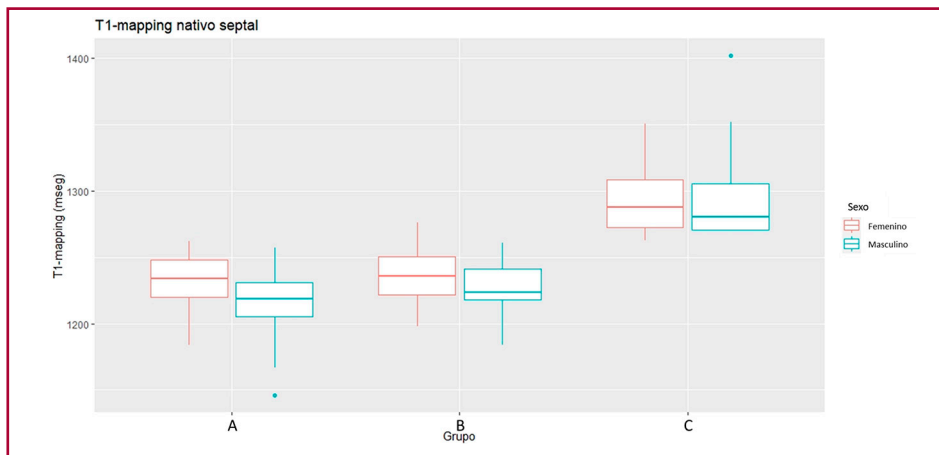
Grupo A: normal; Grupo B: Fibrosis inespecífica; Grupo C: Inflamación aislada; RMC: resonancia magnética cardíaca

**Fig. 3.** Cambio en los valores de *T1*-mapping en 6 pacientes a quienes se repitió el estudio (media de 159 días entre estudios). La línea punteada marca el límite superior normal considerado



RMC: resonancia magnética cardíaca

**Fig. 4.** Diferencias en la distribución del *T1*-mapping en mujeres y hombres en los 3 grupos más numerosos del estudio (A-C)



vía telemedicina por dolor torácico durante el curso de la infección y fue evaluado luego del alta epidemiológica, cuando se constató inversión de ondas T en el ECG, razón por la que se le indicó la RMC. Los cuatro presentaban alteración de la motilidad regional, sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI, (dos secuelas apicales, una inferior basal y una lateral basal).

Por otro lado, en seis casos el diagnóstico fue de fibrosis compatible con miocarditis. Tres de ellos presentaban clínica compatible y signos de inflamación residual en secuencias de T2 y *T1*-mapping, mientras que, de los otros tres casos, en dos se trató de un hallazgo (sin signos de inflamación residual ni clínica, con lo que no se puede vincular con total certeza al proceso infeccioso por SARS-CoV2) y en un caso la secuela era conocida previamente (en estudio de 2018). Única-

mente un caso presentaba trastorno de la motilidad regional, y en todos los casos la FEVI estaba preservada (media de 62,3%, rango 58-68%). En cuanto a los resultados de laboratorio, en dos casos se observó una eritrosedimentación elevada (ambos pacientes con signos de inflamación residual por imágenes) y en ningún caso se detectó troponinemia elevada (probablemente por el tiempo transcurrido entre el alta y el estudio, una media de 80 días).

**Elevación aislada del *T1*-mapping**

En 31 casos se observó una señal de *T1*-mapping elevada, sin otros signos de fibrosis miocárdica significativa (6 de estos casos presentaban RTG lineal intramiocárdico en septum basal, considerado inespecífico). En estos casos, en el informe se sugirió el seguimiento evolutivo y eventualmente repetir el estudio sin contraste en-

dovenoso a los 4-6 meses. Seis pacientes se realizaron RMC en el seguimiento y en todos los casos la señal de *T1-mapping* disminuyó a valores dentro del rango normal, lo que interpretamos como la resolución de un proceso inflamatorio que no dejó secuelas. Excluyendo el sexo, no identificamos variables clínicas predictoras de *T1-mapping* elevado (se estudiaron edad, síntomas al inicio, requerimiento de internación, presencia de síntomas persistentes, días desde el alta al estudio, hallazgos de laboratorio, entre otras) (Figura 5).

Tal como publicamos recientemente, (15) en nuestro medio el sexo femenino se asocia a un valor de *T1-mapping* ligeramente más elevado. De hecho, 3 pacientes femeninas con valores ligeramente por encima del punto de corte (entre 1263 y 1268 mseg) pero con fracción de volumen extracelular menor a 0,25 fueron consideradas dentro del grupo A.

Ningún paciente de este grupo presentó complicaciones en el seguimiento.

## DISCUSIÓN

En este estudio reportamos los hallazgos de 298 pacientes consecutivos derivados a nuestro centro para evaluación por RMC, y su pronóstico a 6 meses. En contraste con lo reportado por Puntmann y col. (13) y Rajpal y col. (14), en una cohorte no seleccionada de pacientes que padecieron una infección por SARS-CoV2 predominantemente leve, casi las dos terceras partes presentaron una RMC normal. Consideramos importante resaltar este hecho, dado que aquellos reportes iniciales daban cuenta de un muy alto riesgo de alteraciones cardíacas (principalmente “miocarditis”) en pacientes que habían padecido una infección leve y sin cardiopatía previa, o incluso en atletas jóvenes. Obviamente, surgieron muchos interrogantes sobre el valor pronóstico de algunos hallazgos (por ejemplo, las alteraciones en los mapas de T1 y T2 sin evidencia de fibrosis), y también sobre el grado de certeza con el

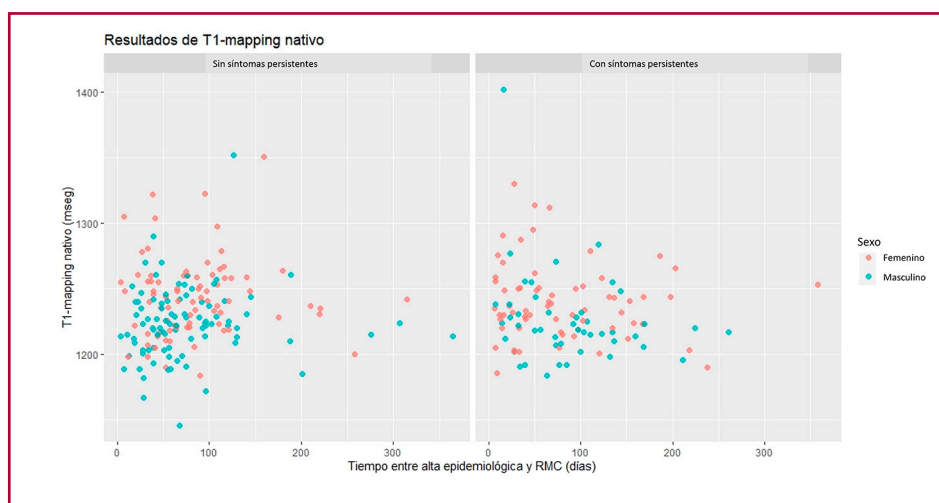
que los individuos podían retomar la actividad física luego de atravesar la COVID-19. (17)

Estudios posteriores, como el llevado a cabo en atletas profesionales en nuestro país por Peidro y col. (18) no mostraron una prevalencia tan alta de alteraciones en la RMC, aunque no disponían de técnicas avanzadas como los mapas paramétricos en T1 o T2. Además, Martínez y col. (19) demostraron en más de 1.500 atletas que se podía reservar la RMC para aquellos que presentaran alteraciones en estudios preliminares (electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, dosaje de troponinas en plasma), sin incurrir en un exceso de eventos adversos y con una incidencia de miocarditis de 0,4%.

Más aún, en pacientes sobrevivientes a formas más graves de infección, como los estudiados por Kotecha y col. (20) quienes incluyeron pacientes con elevación de troponinas que habían estado internados, un 46% no presentaron hallazgos patológicos en la RMC.

Por otro lado, la RMC juega un rol central en el diagnóstico y estratificación de la miocarditis, dada su capacidad de confirmar la presencia, tipo y extensión de la lesión miocárdica, así como identificar signos de inflamación persistente, incluso antes de que los trastornos regionales de la motilidad parietal sean evidentes (21-22). Los principales hallazgos en RMC asociados a un peor pronóstico en pacientes con miocarditis son la presencia y extensión de la secuela (RTG), el deterioro de la FEVI (<40%), una fracción de volumen extracelular >35% y una elevación del *T2 mapping* mayor a 2 DS por encima del p95 (23-25).

En el trabajo de Kotecha y col. mencionado previamente (20), en pacientes con COVID-19 hospitalizados y elevación de troponina, el 27% tenía RTG con patrón de miocarditis y un tercio de ellos mostró evidencia de inflamación miocárdica activa en curso. El intervalo entre el alta y la RMC fue de 68 días (RIC 39-103 días), y no se reportaron signos de mal pronóstico imagenológico.



**Fig. 5.** Mapa de puntos con resultados de *T1-mapping* en pacientes sin síntomas persistentes (izquierda) vs. pacientes con síntomas persistentes (derecha), según sexo, y en función del tiempo transcurrido entre el alta epidemiológica y la RMC.

Por todo esto, y considerando la inmensa escala de la pandemia de COVID-19, es que creemos que el tamizaje y seguimiento de todos los pacientes con RMC no parece práctico ni costo-efectivo. En un pequeño subgrupo de nuestros pacientes con signos de inflamación por RMC, sin signos de injuria imagenológica ni serológica, observamos que dichas alteraciones remitieron sin secuelas. Distinto es el caso de los pacientes con criterios diagnósticos de miocarditis y signos imagenológicos de inflamación activa, entre los que repetir la RMC a 6 meses demostró ser útil para establecer el pronóstico a mediano y largo plazo (26).

En nuestro estudio, cuatro pacientes presentaron injuria compatible con etiología isquémica, dos de ellos con presentación clínica e imágenes que indicaban un comienzo reciente del cuadro, coincidente temporalmente con la infección. Si bien anecdóticos, estos casos ilustran los hallazgos publicados previamente que dan cuenta de un descenso del 46,8% de las internaciones por causa cardiovascular (27), y una caída en las consultas y controles en consultorios cardiológicos.

Este estudio presenta algunas limitaciones a tener en cuenta: en primer lugar, es un estudio unicéntrico que incorporó pacientes consecutivos derivados para estudio de RMC, lo que podría asociarse a un sesgo de selección (por ejemplo, pacientes con infecciones más graves, frágiles, con falla renal, obesidad y/o claustrofobia probablemente no fueron derivados). De todas formas, consideramos que esta cohorte es representativa de la práctica en la vida real, con predominio de infecciones leves/moderadas y con significativa prevalencia de síntomas persistentes. Por otro lado, no se contó con un dosaje universal de los niveles plasmáticos de troponina, razón por la que no se puede descartar la presencia de injuria miocárdica de la misma forma en todos los pacientes. Por último, no podemos establecer definitivamente un vínculo entre las anomalías detectadas en estos estudios y la COVID-19, dado que muy pocos pacientes presentaban una RMC previa. Sin embargo, las características clínicas de los pacientes con miocarditis e infarto, y el comportamiento del *T1-mapping* en los pacientes que se repitieron el estudio permiten asumir el vínculo con cierta confianza.

## CONCLUSIONES

En resumen, la mayoría de los pacientes derivados a nuestro centro posteriormente a la infección por SARS-CoV2 (86%) no presentaron hallazgos patológicos en la RMC. Un subgrupo (~10%) presentó hallazgos compatibles con inflamación miocárdica sin injuria, es decir *T1-mapping* elevado sin alteración en el ECG ni elevación de las troponinas. Estos pacientes no presentaron eventos adversos CV a 6 meses, y en 6 individuos en que se repitió la RMC se observó la remisión de la alteración, sin secuelas. Los pacientes con injuria aguda atribuible a la COVID-19, tanto miocarditis como síndrome coronario agudo, presentaban síntomas compatibles y alteraciones en otros estudios

complementarios que apoyaban dicho diagnóstico. En base a estos resultados, si bien provienen de un solo centro, el abordaje inicial con RMC de complicaciones cardíacas post COVID-19 en la población general no parecería una estrategia adecuada, sino que debería reservarse para aquellos individuos con sospecha de injuria miocárdica por métodos tradicionales (presentación clínica, electrocardiograma, biomarcadores).

## 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/Material suplementario).

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención económica como financiamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533-4.
3. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142:68-78.
4. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H, et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart* 2020;106:1154-9.
5. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802.
8. European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (10 June 2020).
9. Bhatia S, Anstine C, Jaffe AS, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Foley TA, et al. Cardiac magnetic resonance in patients with elevated troponin and normal coronary angiography. *Heart* 2019;105:1231-6.
10. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic role of CMR and conventional risk factors in myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1973-2.
11. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-53.
12. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüler J, Dogangüzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, et al. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005242
13. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265.
14. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in

competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol* 2021;6:116-18.

15. Espinosa E, Sforzin P, D'Amico A, De Stefano L, Montaña O. Valores de referencia de T1 mapping en individuos sanos en Resonancia Magnética Cardíaca 3.0 Tesla. Relación con edad y sexo. Comparación con diferentes poblaciones. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:273-79. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20538>

16. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>

17. Yeo TJ. Sport and exercise during and beyond the COVID-19 pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1239-241. <https://doi.org/10.1177/2047487320933260>.

18. Peidro R, Argemi R, Batista J, Logioco L, Perez De Arenaza D, et al. Resonancia magnética cardíaca y seguimiento de futbolistas profesionales post COVID-19 (Cardiac magnetic resonance and follow up of professional soccer players recovering from COVID-19). *Medicina (B Aires)*. 2021;81:491-5.

19. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, Green G, DiFiori JP, Solomon G, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol*. 2021;6:745-52. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0565>

20. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalesvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021;42:1866-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>

21. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al; International Consensus Group on Cardiovascu-

lar Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.

22. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>. PMID: 30545455.

23. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al; Cardiac Magnetic Resonance Working Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1977-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.044>. PMID: 29025554.

24. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1964-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>.

25. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:38. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0350-x>.

26. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al; "Cardiac Magnetic Resonance" Working Group of the Italian Society of Cardiology. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2439-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1061>. PMID: 31727281.

27. Vensentini N, Zaidel EJ, Charask A, Salzberg S, Gagliardi J, Perea J, et al. Internaciones cardiovasculares en Unidades de Cuidados Intensivos durante la pandemia por COVID-19 (Cardiovascular admissions in Intensive Care Units during COVID-19 pandemic). *Medicina (B Aires)*. 2020;80:425-32.

# Injuria cardíaca post- COVID19 y su relación con la gravedad del cuadro agudo, los síntomas persistentes y la vacunación

## Cardiac Injury after COVID-19 and its Association with the Severity of the Acute Presentation, Persistent Symptoms and Vaccination

JOSEFINA B PARODI\*,<sup>1</sup>, AGUSTÍN INDAVERE<sup>1</sup>, PAMELA BOBADILLA JACOB<sup>1</sup>, GUILLERMO C TOLEDO<sup>1</sup>, RUBÉN G MICALI<sup>1</sup>, GABRIEL WAISMAN<sup>1</sup>, WALTER MASSON JUÁREZ<sup>2</sup>, MTSAC, EDUARDO D EPSTEIN<sup>1</sup>, MELINA S HUERIN<sup>1</sup>, MTSAC

### RESUMEN

**Introducción:** La infección por COVID-19 se asocia a compromiso cardiovascular en su etapa aguda. La información sobre el compromiso cardíaco post-COVID es muy heterogénea, y la indicación de realizar estudios de imágenes cardíacas de forma rutinaria es aún controvertida. Asimismo, no existe información actualizada sobre el efecto que produjo la vacunación masiva en la incidencia de la injuria cardíaca post-COVID.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de injuria cardíaca mediante ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 y su asociación con la gravedad del cuadro agudo y con los síntomas persistentes post-COVID. Como objetivo secundario se exploró la relación de la prevalencia de injuria cardíaca con el inicio de la campaña de vacunación contra COVID-19 en la República Argentina.

**Material y métodos:** Estudio analítico, observacional, prospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que consultaron para realizar evaluación post-COVID. Se realizó ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes. Se consideró la fecha de inicio de la campaña de vacunación (29/12/2020) para el análisis de los subgrupos pre y post vacunación.

**Resultados:** Se incluyeron los primeros 1000 pacientes que consultaron al centro desde el 01/09/2020 al 01/09/2021. Treinta y nueve (3,9%) presentaron hallazgos patológicos en el ecocardiograma compatibles con injuria post-COVID, incluyendo disfunción ventricular izquierda (2,8%), derrame pericárdico (0,5%) y trastorno de motilidad parietal (0,6%), no conocidos previamente. Los pacientes que padecieron cuadros de COVID-19 agudo moderados o graves presentaron mayor prevalencia de trastornos de motilidad parietal (2,9% versus 0,3%,  $p = 0,001$ ) y derrame pericárdico (2,9% versus 0,14%,  $p = 0,001$ ) en comparación con aquellos con cuadros asintomáticos o leves, y esta asociación se mantuvo al ajustar por factores de riesgo cardiovascular y edad (OR 6,7; IC 95% 1,05-42,2,  $p = 0,04$  y OR 25,1; IC 95% 2,1-304,9,  $p = 0,01$  respectivamente). El 19,3% de los pacientes referían síntomas persistentes en la consulta post-COVID; en estos pacientes se observó mayor evidencia de disfunción ventricular izquierda nueva (8,3% vs 2,4%,  $p < 0,005$ ); no obstante, dicha asociación perdió significancia en el análisis multivariado. Respecto a la relación de la injuria cardíaca con el inicio de la vacunación, los 330 pacientes que se realizaron estudios de control post-COVID previamente al inicio de la campaña presentaron mayor prevalencia de injuria que los 670 pacientes luego de esta fecha (6,3% vs 2,7%,  $p = 0,006$ ). Esta relación se mantuvo en el análisis multivariado (OR 0,35; IC95% 0,17-0,69).

**Conclusión:** La prevalencia de injuria cardíaca evaluada mediante ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 fue de 3,9%. Se observó una asociación significativa e independiente entre cuadros iniciales de mayor gravedad y hallazgos patológicos en el ecocardiograma en la etapa post-COVID, no así con los síntomas persistentes. Los pacientes que consultaron luego del inicio de la campaña de vacunación en Argentina presentaron menos prevalencia de injuria cardíaca en comparación con los pacientes de la primera ola.

**Palabras clave:** COVID-19/complicaciones - SARS-CoV-2 - Síndrome post-agudo COVID-19 - Miocarditis - Cardiomiopatía - Ecocardiografía - Vacunación - Vacunas para COVID-19

### ABSTRACT

**Background:** COVID-19 is associated with cardiovascular involvement in the acute phase. The information about cardiac involvement after COVID-19 is heterogeneous, and the indication to routinely perform cardiac imaging tests is still controversial. There is no updated information on the effect mass vaccination has on the incidence of cardiac injury after COVID-19.

**Objectives:** The primary objective of this study was to evaluate the prevalence of cardiac injury after COVID-19 by transthoracic echocardiography and its association with the severity of the acute phase and with persistent symptoms after recovery. The secondary objective was to explore the association of the prevalence of cardiac injury with the beginning of the vaccination campaign against COVID-19 in Argentina.

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:429-436. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20567>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:403-404. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:421-428. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Recibido: 21/09/2022 - Aceptado: 28/10/2022

**Dirección para separatas:** Dra. Josefina Belén Parodi. Sección de Cardiología clínica y de Ultrasonido Cardiovascular del Centro Cardiovascular Lezica, Buenos Aires, Argentina. Lezica 3021, Buenos Aires, Argentina - Email: josefinab.parodi@gmail.com

\* Para optar por Miembro Titular SAC

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Instituto Cardiovascular Lezica

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires

**Methods:** We conducted an observational, single-center, and retrospective study. All the consecutive patients who consulted for post-COVID-19 evaluation were included. All the patients underwent transthoracic echocardiography. The date the vaccination campaign started (12/29/2020) was considered the cut-off point for the analysis of the pre-vaccination and post-vaccination subgroups.

**Results:** The first 1000 patients who consulted in our center between 09/01/2020 and 09/01/2021 were included. Thirty-nine patients (3.9%) had new abnormal echocardiographic findings suggestive of cardiac injury after COVID-19, including left ventricular dysfunction (2.8%), pericardial effusion (0.5%), and wall motion abnormalities (0.6%). Patients with moderate or severe acute COVID-19 presented a higher prevalence of wall motion abnormalities (2.9% versus 0.3%,  $p = 0.001$ ) and pericardial effusion (2.9% versus 0.14%,  $p = 0.001$ ) compared to those with asymptomatic or mild COVID-19 and this association remained after adjusting for cardiovascular risk factors and age (OR 6.7, 95% CI 1.05-4.2,  $p = 0.04$ , and OR 25.1, 95% CI 2.1-304.9,  $p = 0.01$  respectively). The percentage of patients who reported persistent symptoms during consultation after COVID-19 was 19.3%, and they had higher evidence of new left ventricular dysfunction (8.3% vs. 2.4%,  $p < 0.005$ ); however, this association lost significance on multivariate analysis. When the association of cardiac injury with the start of vaccination was considered, the 330 patients who underwent post-COVID assessment before the vaccination campaign started had a higher prevalence of injury than the 670 patients evaluated after this date (6.3% vs. 2.7%,  $p = 0.006$ ), and this association persisted on multivariate analysis (OR 0.35; 95%CI 0.17-0.69).

**Conclusion:** The prevalence of cardiac injury assessed by echocardiography after COVID-19 was 3.9%. There was a significant and independent association between the severe initial presentations and the abnormal echocardiographic findings after COVID-19, but not with persistent symptoms. Patients who consulted after the vaccination campaign started in Argentina had a lower prevalence of cardiac injury compared with those patients in the first wave.

**Key words:** COVID-19 - SARS-CoV-2 - Post-acute COVID-19 syndrome - Myocarditis - Cardiomyopathy - Echocardiography - Vaccination  
Key words: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Post-acute COVID-19 syndrome, Myocarditis - Cardiomyopathy - Echocardiography - Vaccination - COVID-19 - Vaccines

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2, séptimo en su tipo capaz de infectar la raza humana, (1) ha producido hasta la fecha más de 6,4 millones de muertes, con alrededor de 586 millones de casos en el mundo. (2) Las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19 abarcan desde síntomas respiratorios leves hasta afectación pulmonar y sistémica grave. (3) Los factores de riesgo cardiovascular, la edad avanzada y las enfermedades preexistentes han demostrado ser predictores de una peor evolución clínica, mayor admisión a unidades de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad. (4,5) A diferencia de otras infecciones virales respiratorias, la enfermedad por COVID-19 genera en su etapa de convalecencia gran incidencia de síntomas persistentes o secuelas, tanto respiratorias como cardíacas, neurológicas, o de otros órganos. (6) Si bien los reportes de prevalencia de este síndrome conocido como Post-COVID o “*long COVID*” son muy variables, algunas publicaciones reportaron hasta un 90% de síntomas persistentes hasta 6 meses posteriores a la etapa aguda de la infección. (7) El síndrome post-COVID está definido por el CDC como “signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección por COVID-19, que continúan por más de 4 semanas, y no se explican por otra causa”. (8) Numerosos estudios demostraron su capacidad de producir afección cardiovascular, tanto indirecta como directamente, aunque los mecanismos fisiopatológicos de esta última no son del todo claros. (9) Además de las complicaciones cardiovasculares en la etapa aguda, (10,11) existe una clara mayor incidencia de injuria cardiovascular en la etapa de convalecencia o post-COVID. (12,13) Por este motivo, en los últimos dos años las consultas para control post-COVID representaron una porción muy importante de la atención ambulatoria, lo cual obliga al cardiólogo a familiarizarse

con esta nueva enfermedad. En un estudio publicado recientemente, nuestro grupo de trabajo demostró una prevalencia de injuria cardíaca post-COVID en nuestro medio del 4,8%. (14) Afortunadamente, desde el inicio de la vacunación masiva para el virus SARS-CoV-2 se ha observado una clara reducción tanto de la mortalidad como de las internaciones en UCI. (15,16) No obstante, existe muy poca información disponible en la literatura hasta el momento sobre si esta reducción de eventos graves relacionados con la vacunación acompañó una reducción en la prevalencia de daño cardiovascular y de síntomas persistentes en la etapa post-COVID.

## OBJETIVOS

El objetivo primario fue analizar la prevalencia de injuria cardíaca mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) en la etapa de convalecencia de la infección por COVID-19 y su asociación con la gravedad del cuadro agudo y con los síntomas persistentes post-COVID. Como objetivo secundario se exploró la relación de dicha prevalencia de injuria con el inicio de la campaña de vacunación para COVID-19 en la República Argentina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional y prospectivo, desarrollado en un centro ambulatorio de cardiología en la provincia de Buenos Aires, Argentina.

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que consultaron para realizar una evaluación post-COVID, luego de al menos 15 días del alta de la enfermedad aguda. Se excluyeron los pacientes que presentaban otra causa conocida o posible de enfermedad cardíaca: miocardiopatía isquémico-necrótica, hipertrófica, restrictiva o dilatada, valvulopatías graves, o cualquier otra cardiopatía de relevancia.

Se realizó una anamnesis con pesquisa de los factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de relevancia, gravedad de la enfermedad aguda por COVID-19, y presencia de síntomas cardíacos persistentes en la etapa de convalecencia,

considerando como tales disnea de esfuerzo, palpitaciones, molestia precordial y/o astenia, no referidos previamente. En todos los pacientes se realizó un ETT, además de un electrocardiograma (ECG) y laboratorio. En pacientes con sintomatología persistente o con hallazgos patológicos en estudios complementarios se recomendó agregar al laboratorio biomarcadores de daño miocárdico e inflamatorios, u otros estudios como ECG Holter de 24 h, prueba de esfuerzo o Resonancia magnética cardíaca (RMC) con gadolinio, acorde a la decisión del médico tratante.

### Definiciones operativas

Para el diagnóstico de COVID-19 se utilizó la definición de caso del Ministerio de Salud de la República Argentina. (17)

Se consideraron hallazgos compatibles con injuria cardíaca post-COVID a la presencia en el ETT de fracción de eyección del VI (FEVI)  $\leq 52\%$  en hombres o  $\leq 54\%$  en mujeres, trastornos regionales de motilidad parietal, o derrame pericárdico no conocidos previamente.

La infección por COVID-19 se consideró leve cuando se presentaron síntomas, pero sin evidencia de neumonía; moderada en aquellos pacientes con evidencia clínico-radiológica de neumonía con o sin necesidad de internación en sala general, y grave cuando hubo internación en UCI con o sin necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Finalmente, para analizar la relación entre la prevalencia de hallazgos ecocardiográficos y el posible efecto de la vacunación, se consideró la fecha de inicio de la campaña de vacunación en la República Argentina (29/12/2020) como punto de corte para el análisis de los subgrupos pre y post vacunación.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), y las variables categóricas como porcentajes. La comparación de datos continuos entre dos grupos se realizó con la prueba de *t* o con la de Mann-Whitney-Wilcoxon, según la distribución de las variables. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado o el test de Fisher.

La asociación entre la gravedad del COVID-19 y los hallazgos ecocardiográficos patológicos fue evaluada con análisis multivariado, con ajuste por las variables clínicas que en el análisis univariado mostraron diferencias significativas. Los pacientes con cuadros agudos de COVID-19 asintomáticos o leves fueron agrupados en un grupo, y los pacientes con COVID-19 moderados y graves en otro. No se realizó un análisis multivariado para analizar la asociación entre los síntomas persistentes y los hallazgos ecocardiográficos, ya que no hubo diferencias significativas en las variables ecocardiográficas de interés en el univariado.

Se realizó además una comparación de la prevalencia de hallazgos ecocardiográficos antes y después del inicio de la vacunación contra COVID-19 mediante análisis multivariado, nuevamente con ajuste por las variables clínicas que en el univariado resultaron significativas.

Se definió estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  (prueba de dos colas). Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de ética de la institución. La investigación fue conducida en concordancia con la declaración de Helsinki. Todos los participantes del estudio otorgaron su consentimiento informado para participar del mismo, y su información se mantuvo en anonimato.

## RESULTADOS

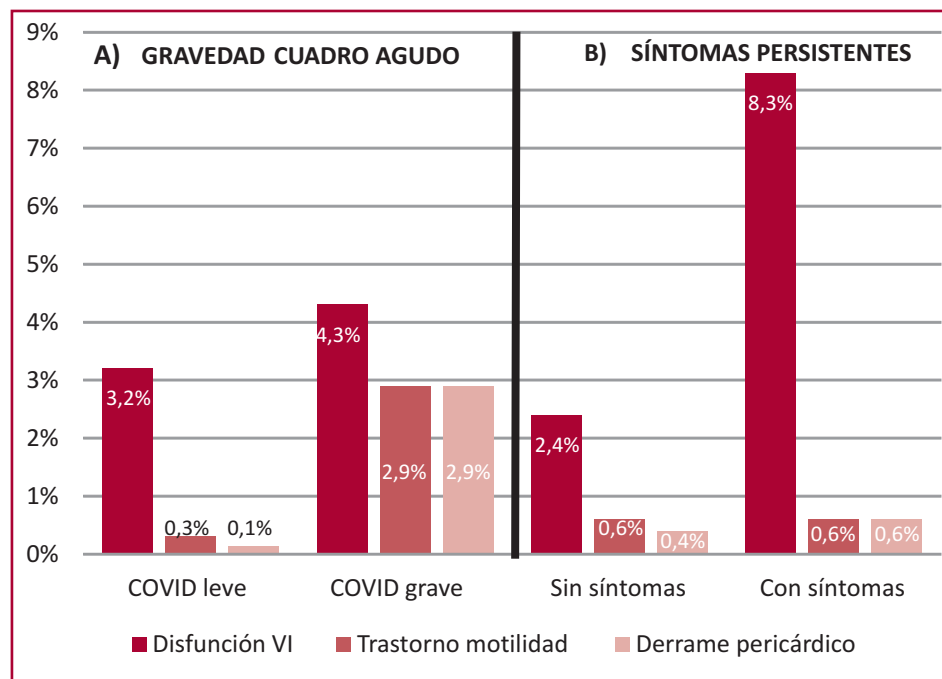
Se incluyeron los primeros 1000 pacientes que consultaron a nuestro centro de salud desde el 01/09/2020 al 01/09/2021 para realizar una evaluación post-COVID. La edad media fue de  $42 \pm 13,9$  años, 48% fueron hombres. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de COVID-19 y la consulta fue de 62 días (rango 16-330 días). Las características de la población se detallan en la Tabla 1. El 3,1% de los pacientes cursó un cuadro agudo de COVID-19 asintomático, 80,2% presentó cuadros leves, 14,8% moderados, y 1,8% graves, con 0,3% con requerimiento de ARM.

Treinta y nueve pacientes (3,9%) presentaron hallazgos patológicos en el ETT compatibles con injuria post-COVID, incluyendo disfunción ventricular izquierda (2,8%), derrame pericárdico (0,5%) y trastorno de motilidad parietal (0,6%), no conocidos previamente. Los pacientes que padecieron cuadros de COVID-19 agudo moderados o graves presentaron mayor prevalencia de trastornos de motilidad parietal (2,9% versus 0,3%,  $p = 0,001$ ) y derrame pericárdico (2,9% versus 0,14%,  $p = 0,001$ ) en comparación con aquellos con cuadros asintomáticos o leves (Figura 1), y esta asociación se mantuvo en el análisis multivariado al ajustar por factores de riesgo (diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial e índice de masa corporal) y edad (OR 6,7; IC95% 1,05-42,2,  $p = 0,04$  y OR 25,1; IC95% 2,1-304,9,  $p = 0,01$  respectivamente). Los datos clínicos y ecocardiográficos más relevantes en cada grupo se detallan en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Características basales de la población

|                                     | N = 1000     |
|-------------------------------------|--------------|
| Edad, años, media (DE)              | 42,02 (13,9) |
| Sexo masculino (%)                  | 48,1         |
| IMC, kg/m <sup>2</sup> , media (DE) | 26,2 (5)     |
| Colesterol total, mg/dl, media (DE) | 194 (38,1)   |
| Colesterol LDL, mg/dl, media (DE)   | 116 (33,1)   |
| Colesterol HDL, mg/dl, media (DE)   | 54 (14,7)    |
| TA sistólica, mmHg, media (DE)      | 121 (14,9)   |
| TA diastólica, mmHg, media (DE)     | 73 (9,5)     |
| Hipertensión arterial (%)           | 18,7         |
| Diabetes (%)                        | 5,3          |
| Dislipidemia (%)                    | 21,1         |
| Tabaquismo activo (%)               | 6,7          |
| Extabaquismo (%)                    | 10,3         |
| Obesidad (IMC >30) (%)              | 16,8         |
| Uso de IECA/ARA II (%)              | 10           |
| Uso de Aspirina (%)                 | 2,8          |

ARA II : Antagonistas de receptor de angiotensina II; DE: desviación estándar; IECA :Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC : índice de masa corporal; TA : tensión arterial.



**Fig. 1.** Prevalencia de hallazgos ecocardiográficos de injuria cardíaca. A) En relación con la gravedad del cuadro agudo. B) En relación a los síntomas persistentes post COVID-19.

El 19,3% de los pacientes refería síntomas persistentes al momento del control post-COVID, palpitaciones el 4,2%, disnea el 9,3%, astenia el 10,8% y molestia precordial el 2,7%. En los pacientes con sintomatología persistente post-COVID se observó mayor evidencia de disfunción ventricular izquierda (8,3% vs 2,4%,  $p < 0,005$ ) (Figura 1); no obstante, dicha asociación perdió significancia en el análisis multivariado.

Finalmente, respecto a la relación de la injuria cardíaca con el inicio de la vacunación, los 330 pacientes que se realizaron estudios post-COVID previamente al inicio de la campaña presentaron mayor prevalencia de hallazgos patológicos en el ETT que los 670 pacientes luego de esta fecha, (6,3% vs 2,7%,  $p = 0,006$ ). Esta relación se mantuvo en el análisis multivariado (OR 0,35; IC95% 0,17-0,69) ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (Figura 2).

## DISCUSIÓN

El tropismo del virus SARS-COV-2 por el aparato cardiovascular fue ampliamente demostrado. (9-12,18,19) Los mecanismos más descriptos son la citotoxicidad directa mediada por virus, la *down-regulation* de los receptores ACE 2, la hipercoagulabilidad, el daño endotelial y la inflamación inmunomediada, que pueden dar como resultado insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, infartos secundarios a trombosis o hipoxia, disfunción autonómica, arritmias, entre otros. (20,21) Estas manifestaciones cardiovasculares pueden ocurrir en la etapa aguda de la enfermedad o durante la fase de convalecencia post-COVID. Si bien los mecanismos y factores de riesgo para desa-

rollar la primera se encuentran más estudiados, por el contrario, aún no es claro qué pacientes son los que presentan mayor riesgo de desarrollar injuria cardíaca en la etapa de convalecencia, y por lo tanto, a quiénes se debe evaluar de forma más exhaustiva. Estudios iniciales demostraron posiblemente una sobrevalorada incidencia de compromiso cardiovascular post-COVID, con algunos reportes de hasta 78% de hallazgos en la RMC de control. (22) Más de dos años de experiencia y una clara menor prevalencia en la práctica diaria pusieron en discusión estos resultados iniciales. Estudios más recientes, como la revisión sistemática de Barssoum et al, han demostrado una prevalencia mucho menor de hallazgos patológicos, alrededor del 3 al 5%, y no siempre de carácter específico para miocarditis. (23) Estos resultados son similares a los hallados por nuestro grupo, tanto en el primer estudio previo al inicio de la campaña de vacunación (4,8% de injuria cardíaca) (14) como en este trabajo, donde el 3,9% de los pacientes presentaron hallazgos de injuria cardíaca, más frecuente en pacientes que cursaron cuadros agudos de COVID-19 más graves, independientemente de las características basales y del riesgo cardiovascular del paciente.

Por otro lado, si bien el 19,3% de los pacientes refirieron síntomas persistentes al momento de la consulta post-COVID, los mismos no guardan relación con la evidencia de injuria en el análisis multivariado. Esto plasma una de las principales dificultades a la hora de evaluar un paciente en el consultorio, ya que no existe una clara asociación entre la clínica y los hallazgos patológicos en estudios por imágenes. La definición del síndrome post-COVID justamente refiere a la per-

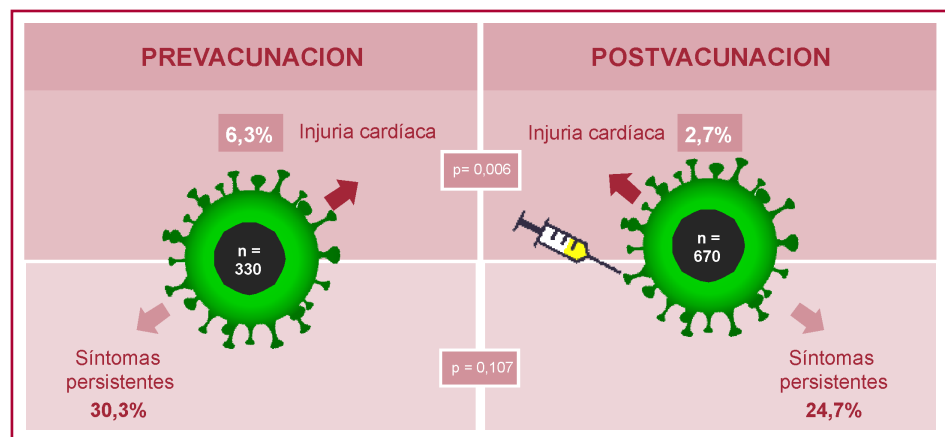
**Tabla 2.** Hallazgos clínicos y ecocardiográficos según la gravedad de la infección aguda por COVID-19

|   | COVID<br>asintomático-leve<br>(N = 804) | COVID<br>moderado-grave<br>(N = 196) | p      |
|---|---|--------------------------------------|--------|
| Edad, años, media (DE)                                | 40,1 (13,7)                             | 47,9 (13,9)                          | <0,001 |
| Sexo masculino (%)                                    | 53                                      | 46                                   | 0,13   |
| IMC, media (DE)                                       | 25,8 (4,8)                              | 28,7 (5,4)                           | <0,001 |
| Hipertensión Arterial (%)                             | 15,4                                    | 34,4                                 | <0,001 |
| Tabaquismo (%)  | 7,1                                     | 3,7                                  | 0,3    |
| Diabetes (%)  | 4,3                                     | 11,7                                 | 0,001  |
| Dislipidemia (%)                                      | 18,4                                    | 35                                   | <0,001 |
| <b>ECOCARDIOGRAFICOS</b>                              |   |                                      |        |
| DD VI, mm, media (DE)                                 | 46,0 (4,8)                              | 46,4 (4,7)                           | 0,370  |
| DS VI, mm, media (DE)                                 | 27,8 (4,5)                              | 27,6 (4,9)                           | 0,621  |
| Fracción acortamiento, media (DE)                     | 0,40 (0,07)                             | 0,41 (0,08)                          | 0,131  |
| Septum, mm, media (DE)                                | 9,0 (1,6)                               | 10,0 (1,8)                           | <0,005 |
| Pared posterior, mm, media (DE)                       | 8,2 (1,3)                               | 8,6 (1,3)                            | 0,002  |
| Área aurícula izquierda, cm <sup>2</sup> , media (DE) | 16,8 (3,3)                              | 17,8 (3,2)                           | <0,005 |
| Fracción de eyección, %, media (DE)                   | 63,9 (5,4)                              | 64,0 (6,5)                           | 0,826  |
| Onda E mitral, m/s, media (DE)                        | 0,81 (0,19)                             | 0,71 (0,20)                          | <0,005 |
| Onda A mitral, m/s, media (DE)                        | 0,59 (0,16)                             | 0,69 (0,19)                          | <0,005 |
| S' septal, cm/s, media (DE)                           | 9,8 (2,3)                               | 9,5 (1,5)                            | 0,387  |
| e' septal, cm/s, media (DE)                           | 12,4 (3,7)                              | 10,8 (2,9)                           | <0,005 |
| a' septal, cm/s, media (DE)                           | 9,2 (2,8)                               | 10,0 (2,7)                           | 0,064  |
| S' lateral, cm/s, media (DE)                          | 11,8 (2,9)                              | 12,1 (2,6)                           | 0,534  |
| S' anterior, cm/s, media (DE)                         | 10,7 (2,2)                              | 11,9 (2,6)                           | 0,021  |
| S' inferior, cm/s, media (DE)                         | 9,8 (1,8)                               | 10,6 (1,7)                           | 0,075  |
| Relación E/e', media (DE)                             | 7,2 (2,3)                               | 7,0 (2,5)                            | 0,561  |
| S' del VD, cm/s, media (DE)                           | 14,4 (3,0)                              | 14,5 (2,8)                           | 0,761  |
| TAPSE, mm, media (DE)                                 | 25,5 (3,7)                              | 24,6 (3,9)                           | 0,131  |
| DD VD, mm, media (DE)                                 | 24,1 (5,2)                              | 24,1 (3,8)                           | 0,964  |
| Presión sistólica pulmonar, mm Hg, media (DE)         | 21,2 (5,3)                              | 23,3 (5,0)                           | 0,006  |
| Índice de TEI del VD, media (DE)                      | 0,41 (0,06)                             | 0,48 (0,04)                          | 0,055  |
| FAC de área del VD, media (DE)                        | 0,48 (0,06)                             | 0,47 (0,06)                          | 0,501  |
| Insuficiencia aórtica, %, (n)                         | 5,3 (42)                                | 8,6 (16)                             | 0,238  |
| Insuficiencia mitral, %, (n)                          | 32,6 (262)                              | 41,7 (81)                            | 0,173  |
| Disfunción diastólica del VI, %, (n)                  | 4,08 (28)                               | 6,5 (9)                              | 0,202  |
| Derrame pericárdico, % (n)                            | 0,14 (1)                                | 2,9 (4)                              | 0,001  |
| Disfunción sistólica de VI, % (n)                     | 3,2 (22)                                | 4,3 (6)                              | 0,494  |
| Trastornos de motilidad parietal, %, (n)              | 0,3 (2)                                 | 2,9 (4)                              | 0,001  |

DD: diámetro diastólico; DS: diámetro sistólico; FAC: cambio de área fraccional; IMC: índice de masa corporal; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

sistencia de síntomas incluso independientemente de la evidencia de daño de órgano. (8) Se desconocen los mecanismos por los cuales se prolonga la recuperación en algunos pacientes, pero se sabe que esto no necesariamente guarda relación con la gravedad del cuadro inicial, sino principalmente con los factores de riesgo cardiovascular del paciente, el sexo y la edad, entre otros. (24,25) Esto condice con los hallazgos de nuestro

estudio, en el cual pese a que el 83% de los cuadros de COVID iniciales fueron asintomáticos o leves, en contraste un alto porcentaje de pacientes refirió síntomas persistentes. Algunos de los mecanismos postulados son la viremia persistente debida a una respuesta de anticuerpos débil, recaída o reinfección viral, reacciones inflamatorias e inmunes, el desacondicionamiento, y el estrés postraumático. (24)



**Fig. 2.** Relación entre los hallazgos de injuria cardíaca y síntomas persistentes con el inicio de la campaña de vacunación.

La mayoría de los estudios publicados que utilizaron ETT para la evaluación de los pacientes post-COVID consideraron la etapa aguda de la enfermedad, o el seguimiento al alta de pacientes graves. En este contexto, un estudio a gran escala que evalúe de forma rutinaria y sin sesgos de selección a pacientes post-COVID mediante una herramienta mucho más disponible y menos costosa en la práctica clínica que la RMC, como es el ETT, resulta imperioso. (26) Si bien su sensibilidad es inferior, una publicación reportó que las alteraciones en el ETT resultan una de las mejores herramientas para seleccionar los pacientes que tendrán compromiso cardíaco en la RMC, con un OR de 37. (27) En nuestro estudio el ETT permitió, en el marco de una enfermedad con alta tasa de síntomas persistentes, identificar a aquellos que hay que investigar más profundamente, y con quienes ser más cautelosos al momento del reinicio de la actividad física intensa.

No obstante, si bien las sociedades científicas aún recomiendan realizar una evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma en la consulta ambulatoria post-COVID, (28,29) actualmente es discutida la necesidad de continuar realizando estudios por imágenes de rutina, principalmente en el contexto de una aparente reducción de la prevalencia de compromiso cardíaco en los últimos meses, debido entre otros factores a la vacunación, la aparición de cepas menos virulentas, y el desarrollo de inmunidad natural. En nuestro estudio, los pacientes que se realizaron estudios de control post-COVID previamente al inicio de la campaña de vacunación presentaron mayor prevalencia de compromiso en el ecocardiograma, en comparación con los pacientes luego de esta fecha, y esta relación resulta independiente de otras características basales. Una revisión sistemática reciente, aunque con gran heterogeneidad, demostró una relación positiva entre la vacunación y la reducción de la prevalencia de síntomas post-COVID. (30) No obstante, otros estudios reportan ausencia de relación e incluso aumento de los síntomas luego de la vacunación. (31,32) Por otro lado,

un estudio retrospectivo multicéntrico a gran escala concluyó que la vacunación para COVID-19 resulta en una reducción de “eventos nuevos cardiovasculares”, refiriéndose a cualquier tipo de patología cardíaca, ya sea infarto o hipertensión, así como diabetes, enfermedad tiroidea, entre otros. (33) A nuestro entender, ningún estudio a la fecha ha relacionado directamente la vacunación con una reducción de hallazgos de injuria cardíaca por imágenes, que como fue señalado previamente, no guarda estricta relación con la presencia de síntomas. Finalmente, existe incluso cierta evidencia en el mundo real de miocarditis secundaria a la propia vacunación, pese a que este no fue un evento adverso reportado en los estudios randomizados pivotaes de las vacunas respectivas. (34-37) Estudios a gran escala han demostrado ya que la incidencia de miopericarditis secundaria a la infección por COVID-19 resulta más alta que la secundaria a la vacunación, (38) por lo que se entiende que los beneficios de esta exceden ampliamente a los riesgos.

Este es el primer estudio en nuestro medio en evaluar mediante ecocardiograma la relación de la injuria cardíaca post-COVID en el ámbito ambulatorio con la gravedad del cuadro agudo, los síntomas persistentes, y la vacunación.

#### Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, dado el diseño observacional de nuestra investigación, sesgos y factores confundidores podrían estar presentes. En segundo lugar, por las características socioeconómicas de la población que acude habitualmente a nuestro centro, los pacientes podrían tener un mejor y más estrecho control de su salud, lo cual podría contribuir a seleccionar una población menos enferma.

Finalmente, cabe resaltar que, si bien elegimos como punto de corte para comparar los grupos pre y post vacunación a la fecha de inicio de la campaña de vacunación en Argentina con el fin de evitar incluir pacientes vacunados, aunque sea con una dosis en el

grupo de no vacunados, es esperable que muchos de los pacientes del grupo vacunados no cuenten con lo que se entiende como un esquema de vacunación completo al momento del estudio. Asimismo, si bien el número es muy bajo, algunos pacientes que se enrolaron en protocolos de investigación de vacunas, los cuales recibieron alguna dosis antes del inicio de la campaña nacional, podrían ser erróneamente incluidos en el grupo de no vacunados.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de injuria cardíaca evaluada mediante ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 fue de 3,9%. Se observó una asociación significativa entre cuadros iniciales de mayor gravedad y hallazgos de injuria, no así con los síntomas persistentes post-COVID. Los pacientes que consultaron luego del inicio de la campaña de vacunación presentaron menos prevalencia de injuria cardíaca en comparación con los pacientes de la primera ola pre vacunación. Esto podría implicar que realizar de manera rutinaria un ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 es la mejor manera de seguir a estos pacientes para detectar compromiso cardíaco, independientemente de los síntomas, y particularmente en aquellos que presentaron cuadros agudos de mayor gravedad y no se encuentran vacunados.

## 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/Material suplementario).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Webpage]. 2022 (Updated 16/08/2022). Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
3. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
4. Guan WJ, Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Hoang T, Tran Thi Anh T. Comparison of Comorbidities in Relation to Critical Conditions among Coronavirus Disease 2019 Patients: A Network Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2021;53:13-28. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.0136>
6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
7. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
8. Center for disease Control and Prevention (CDC). Long COVID or Post-COVID Conditions [Webpage]. 2022. (Updated 11/07/2022). Disponible en: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=People%20with%20post%2DCOVID%20conditions%20\(or%20long%20COVID\)%20may,away%20or%20come%20back%20again.](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=People%20with%20post%2DCOVID%20conditions%20(or%20long%20COVID)%20may,away%20or%20come%20back%20again.)
9. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
10. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
11. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
12. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831-40. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
13. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Magn Reson* 2021;23:100. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00792-7>
14. Parodi JB, Bobadilla Jacob P, Toledo GC, Micali RG, Iacino MP, Sotelo B, y cols. Compromiso cardíaco y su relación con la gravedad del cuadro agudo y los síntomas persistentes en la convalecencia de infección por COVID-19. *Rev. Argent Cardiol* 2021;89:332-9. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20426>
15. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10:132. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00915-3>
16. Marrone G, Nicolay N, Bundle N, Karki T, Spiteri G, Suija H, et al. Risk reduction of severe outcomes in vaccinated COVID-19 cases: an analysis of surveillance data from Estonia, Ireland, Luxembourg and Slovakia, January to November 2021. *Euro Surveill*. 2022;27:2200060. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.7.2200060>
17. Coronavirus. Definición de caso. Ministerio de Salud; Presidencia de la Nación [Webpage]. 2021. (Updated 30/12/2021). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>
18. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1281-5. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. *Cell* 2020;181:271-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
20. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* 2020;142:68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
21. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463-71. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
22. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-73 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
23. Barssoum K, Victor V, Salem A, Kumar A, Mubasher M, Hassib M, et al. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: A systematic review. *Echocardiography*. 2021;38:1365-1404. <https://doi.org/10.1111/echo.15152>
24. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:737-54. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

25. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
26. Maleszewski JJ, Young PM, Ackerman MJ, Halushka MK. Urgent Need for Studies of the Late Effects of SARS-CoV-2 on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2021;143:1271-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051362>
27. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation*. 2021;144:256-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824>
28. National commissioning guidance for post COVID services. NHS. England Nación [Webpage]. 2022. (Updated 01/07/2022). Disponible en: [https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/07/C1670\\_National-commissioning-guidance-for-post-COVID-services\\_V3\\_July-2022-1.pdf](https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/07/C1670_National-commissioning-guidance-for-post-COVID-services_V3_July-2022-1.pdf)
29. Paterson I, Ramanathan K, Aurora R, Bewick D, Chow CM, Clarke B, et al. Long COVID-19: A Primer for Cardiovascular Health Professionals, on Behalf of the CCS Rapid Response Team. *Can J Cardiol*. 2022;37:1260-2. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.011>
30. Mumtaz A, Sheikh AAE, Khan AM, Khalid SN, Khan J, Nasrullah A, et al. COVID-19 Vaccine and Long COVID: A Scoping Review. *Life* (Basel). 2022;12:1066. <https://doi.org/10.3390/life12071066>
31. Wynberg E, Han AX, Boyd A, van Willigen HDG, Verveen A, Lebbink R, et al. The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. *Vaccine* 2022;40:4424-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.090>
32. Scherlinger M, Pijnenburg L, Chatelus E, Arnaud L, Gottenberg JE, Sibilia J, et al. Effect of SARS-CoV-2 Vaccination on Symptoms from Post-Acute Sequelae of COVID-19: Results from the Nationwide VAXILONG Study. *Vaccines* (Basel). 2021;10:46. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010046>
33. Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C, Perez JA, McComsey GA. The Protective Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination on Postacute Sequelae of COVID-19: A Multicenter Study From a Large National Health Research Network. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac228. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac228>
34. Bozkurt B, Kamat I, Hotez P. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021;144:471-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135>
35. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385:1078-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
36. Simone A, Herald J, Chen A, Gulati N, Shen AY, Lewin B, et al. Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1668-70. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511>
37. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021;326:1390-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>
38. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28:410-22. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>

# Valoración de la reserva contráctil y cronotrópica en estudios de eco estrés negativos para isquemia miocárdica

## *Contractile and chronotropic reserve assessment in stress echocardiography studies negative for myocardial ischemia*

JOHNNY BURBANO CAICEDO<sup>✉</sup>, ARIEL KARIM SAAD<sup>✉</sup>, VERÓNICA INÉS VOLBERG, IBACETA ALANIZ ANDRÉS EDUARDO<sup>✉</sup>, BARBARA GABRIELA LUX<sup>✉</sup>, CAROLINA CHAVÍN<sup>✉</sup>, CONSTANZA PATRICIA CABO, RICARDO ALFREDO PÉREZ DE LA HOZ<sup>✉</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Si bien el principal objetivo del ecocardiograma estrés (EE) es analizar los cambios en la motilidad parietal, el análisis de otras variables como la reserva contráctil (RCon) por el método de elastancia y la reserva cronotrópica (RCro) permiten agregar valor pronóstico al estudio. No obstante, las mismas no suelen analizarse ni informarse en la mayoría de los estudios de EE en nuestro medio.

**Objetivos:** Comparar las características clínicas y ecocardiográficas de pacientes a quienes se les realizó un EE con ejercicio negativo para isquemia miocárdica de acuerdo con la presencia o no de RCon y RCro.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado sobre 73 pacientes con EE con ejercicio, sin isquemia. De acuerdo con la presencia o ausencia de RCon y RCro se los dividió en tres grupos. Grupo 1: presencia de ambas reservas; grupo 2: presencia de solo una reserva y grupo 3: ausencia de ambas reservas. La RCon se determinó mediante el cociente entre la tensión arterial sistólica y el volumen de fin de sístole tanto en reposo como en estrés (Valor normal: > 2) y la RCro se definió como el aumento mayor al 80% de la frecuencia cardíaca basal.

**Resultados:** Se incluyeron 73 pacientes (64% varones, edad  $63 \pm 12$  años).

En el Grupo 1 se incluyeron 23 pacientes (62% varones,  $59,8 \pm 12,5$  años), en el grupo 2, 29 pacientes (65% varones,  $60,7 \pm 13$  años) y en el grupo 3, 21 pacientes (65% varones,  $68,8 \pm 7,8$  años). Los pacientes sin ninguna reserva fueron más añosos y presentaron una tendencia a mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, más antecedentes de IAM y mayor uso de betabloqueantes. Desde el punto de vista ecocardiográfico, este mismo grupo presentó menores valores de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y strain longitudinal global (SLG) tanto en reposo como en esfuerzo, mayor masa ventricular, y en la ergometría menor cantidad de minutos de ejercicio realizado. Se realizó una regresión logística binaria con aquellas variables asociadas a la ausencia de RCon y RCro. La edad (OR 1,12, IC95% 1,02-1,22;  $p = 0,01$ ) y el valor de SLG en reposo (OR 0,68, IC95% 0,51-0,90;  $p = 0,008$ ) fueron las variables asociadas en forma independiente a la ausencia de ambas reservas. En una curva ROC, un valor de SLG de -18% fue el mejor punto de corte (área bajo la curva 0,72; IC 95% 0,57-0,87).

**Conclusiones:** Los pacientes con EE negativo para isquemia miocárdica, y que además presentan ausencia de RCon y RCro tienen un perfil de riesgo más elevado. Esto podría estar asociado a mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

**Palabras clave:** Ecocardiografía de Estrés - Disfunción Ventricular Izquierda - Reserva del Flujo Fraccional Miocárdico

### ABSTRACT

**Background:** While the primary objective of the stress echocardiography (stress echo) is to assess wall motion abnormalities, evaluation of other variables, such as contractile reserve (CR) via elastance, and chronotropic reserve (ChR), may add prognostic value to the study. However, these are unusually evaluated or reported in most stress echo studies in our field.

**Objectives:** To compare clinical and echocardiographic characteristics in patients undergoing an exercise stress echo with negative results for myocardial ischemia based on the presence or absence of CR and ChR.

**Methods:** A retrospective study in 73 patients, with exercise stress echo and no ischemia. Patients were divided into three groups, based on the presence or absence of CR and ChR. Group 1: presence of both; Group 2: presence of either of the two, and Group 3: absence of both. The CR was established using as the systolic blood pressure and end-systolic volume ratio, both at rest and under stress (normal value: >2), and the ChR was defined as a more than 80% increase in baseline heart rate.

**Results:** The study enrolled 73 patients (64% males, aged  $63 \pm 12$  years). Group 1 included 23 patients (62% males, aged  $59.8 \pm 12.5$  years); Group 2 included 29 patients (65% males, aged  $60.7 \pm 13$  years), and Group 3 included 21 patients (65% males, aged  $68.8 \pm 7.8$  years). Patients with no reserve were older and showed a tendency to higher prevalence of traditional risk factors, a longer history of AMI and increased use of beta blockers. In the Echocardiographically echocardiographic study,

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:437-443. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20569>

Recibido: 10/08/2022 - Aceptado: 26/10/2022

**Dirección para separatas:** Dr. Ariela K. Saad - Hospital de Clínicas. División Cardiología - Av. Córdoba 2351. CP 1120 - CABA - E-mail: arielsaad@gmail.com - Tel: 115950 8942

this group had lower values of left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) both at rest and under stress, a larger ventricular mass, and less minutes of exercise according to the exercise stress test. A binary logistic regression was performed using variables associated with the absence of CR and ChR. Age (OR 1.12, 95% CI 1.02-1.22;  $p=0.01$ ) and GLS at rest (OR 0.68, 95% CI 0.51-0.90;  $p=0.008$ ) were variables independently associated with the absence of both reserves. On a ROC curve, a GLS of -18% was the best cutoff point (area under the curve 0.72).

**Conclusion:** Patients with a stress echo negative for myocardial ischemia and absence of CR and ChR have a higher risk profile. This could be associated with a higher risk of cardiovascular events during the follow-up.

**Key words:** Echocardiography, Stress - Ventricular Dysfunction, Left - Fractional Flow Reserve, Myocardial

## INTRODUCCIÓN

Desde sus comienzos a finales de la década del 70, la ecocardiografía con estrés (EE) no ha dejado de crecer, hasta posicionarse como una de las principales herramientas en el diagnóstico cardiovascular. La EE combina la ecocardiografía bidimensional y el Doppler con un apremio. Por muchos años, el principal objetivo del estudio fue la valoración de trastornos regionales y temporales de la motilidad parietal, como expresión específica de isquemia miocárdica. (1)

Es conocido que un estudio completamente normal tiene un excelente valor predictivo negativo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. No obstante, como consecuencia de la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad coronaria en los últimos años, este tipo de aproximación diagnóstica podría resultar insuficiente para describir la complejidad y heterogeneidad de los pacientes con enfermedad coronaria. Por ello se han desarrollado nuevos protocolos de evaluación, que suman otras variables, tales como la presencia de congestión pulmonar, reserva contráctil (RCon), reserva cronotrópica (RCro) y reserva de flujo coronario, cada una de las cuales agrega valor pronóstico independiente. (2)

La Rcon se define como la capacidad del miocardio para incrementar su

función de bomba ante un estímulo inotrópico y tiene un reconocido valor pronóstico en múltiples escenarios clínicos. Si bien existen varios parámetros descriptos para su evaluación, la determinación de la elastancia, que relaciona el valor de la tensión arterial sistólica (TAS) y el volumen de fin de sístole (VFS) del ventrículo izquierdo es uno de los más recomendados, por su menor dependencia de las condiciones de carga que lo hace un mejor subrogante de la función contráctil del miocardio. (3,4)

La competencia cronotrópica durante el apremio es un parámetro de fácil obtención en el estudio, y su ausencia se ha asociado a peor pronóstico en algunos estudios realizados con ejercicio, inotrópicos y vasodilatadores. (5)

A pesar de la posible utilidad de la información que brindan estos dos parámetros, se ha observado que los mismos no se evalúan ni se informan en la mayoría de los estudios de EE realizados en nuestro medio. Por consiguiente, el objetivo del presente estudio es comparar las características clínicas y ecocardiográficas de pacientes a quienes se les realizó un EE con ejercicio,

negativo para isquemia miocárdica, de acuerdo con la presencia o no de RCon y RCro.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población

Estudio de diseño observacional, retrospectivo, descriptivo, comparativo y unicéntrico. Se incluyeron 73 pacientes estudiados en el laboratorio de ecocardiografía del Hospital de Clínicas José de San Martín. Los mismos tenían un EE con apremio de ejercicio durante el año 2021, informado como negativo para isquemia miocárdica desde el punto de vista del análisis de la motilidad parietal. La edad promedio de los pacientes fue de  $61 \pm 12$  años, y 64% eran hombres.

Como criterios de exclusión se definieron la presencia de fibrilación auricular, ventana ultrasónica inadecuada que impida un adecuado seguimiento de los bordes endocárdicos a los efectos de estimar los volúmenes del ventrículo izquierdo y la presencia de enfermedad valvular significativa (moderada o grave) o cardiopatía congénita.

### Ecocardiograma estrés

El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de las guías de práctica clínica sugeridas para la realización de ecocardiografía estrés para valorar cardiopatía isquémica. Se tomaron 4 etapas de imágenes: basal, baja carga (50w), pico de esfuerzo y post esfuerzo inmediato. Las vistas utilizadas fueron las apicales de 4, 3 y 2 cámaras, el eje corto paratesternal a nivel de los músculos papilares y el eje largo paraesternal. La tensión arterial se monitoreó al finalizar cada etapa, y la frecuencia cardíaca de manera continua. Como criterios para terminar la prueba se utilizaron: agotamiento muscular, el haber alcanzado la máxima FC prevista para la edad, la presencia de ángor o disnea significativa, cambios de relevancia en el segmento ST (infradesnivel ST  $\geq 4$  mm o supradesnivel ST  $> 1$  mm), hipertensión arterial (tensión arterial sistólica, TAS,  $\geq 240$  mmHg y/o diastólica, TAD,  $\geq 120$  mmHg) o arritmias graves. Para la valoración del score de motilidad parietal se utilizó el modelo de 17 segmentos, otorgando 1 punto a la motilidad normal, 2 a la hipoquinesia, 3 a la aquinesia y 4 a la disquinesia. Se consideró eco estrés negativo para isquemia miocárdica cuando el score de motilidad parietal en el apremio no era mayor que el de reposo. (6)

La RCon se estimó a través del cálculo de la elastancia, definida como el cociente entre la TAS y el volumen de fin de sístole (VFS) del VI. Se consideró RCon positiva cuando el cociente entre el valor de la elastancia en el apremio y el reposo era mayor a 2. La RCro se consideró positiva cuando el aumento de la FC durante el estrés era  $\geq 80\%$  de la FC basal. (7)

Los pacientes permanecieron al menos 4 horas en ayunas. Para la realización del estudio, se utilizó una camilla con bicicleta supina. El ejercicio se realizó según el protocolo de Astrand.

Se utilizó un ecocardiógrafo Vivid E9 y E95 (GE Healthcare), con transductor Matriz de 5 MHz, con adquisición de las imágenes bidimensionales con una tasa de entre 60-70 cuadros/segundo. La evaluación de los parámetros ecográficos habituales se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE). (8)

### Análisis estadístico

El análisis se realizó con el paquete estadístico del programa IBM SPSS® Statistics v20. Las variables nominales se expresaron como porcentajes en relación con el total de casos, y las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo según corresponda. Se analizó la normalidad de las distribuciones con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Para la comparación estadística entre grupos se emplearon las pruebas de hipótesis correspondientes (t de Student, Mann-Whitney, chi cuadrado) de acuerdo con el tipo de variable y a la distribución de los datos. La variabilidad interobservador e interobservador se analizó mediante el coeficiente de correlación intraclase. Se usó un umbral de significación de 0,05.

### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital de Clínicas y se realizó de acuerdo con las normativas vigentes para estudios observacionales, respetándose los principios de la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Las características clínicas y ecocardiográficas más importantes de los 73 pacientes incluidos en el estudio se resumen en las Tablas 1 y 2.

De los 73 pacientes del estudio, 23 (32%) tenían RCro y RCon positiva, 29 pacientes (39%) tenían solo una de ellas presente, y 21 pacientes tenían las dos reservas negativas (29%). Los pacientes que tenían las dos reservas presentes eran más jóvenes, menor perfil de riesgo cardiovascular, menor porcentaje de tratamiento betabloqueante, no presentaban antecedentes de enfermedad coronaria y tenían mejor función sistólica. En la Tabla 3 se resumen las características de los 3 grupos.

Se realizó una regresión logística binaria con aquellas variables asociadas a la ausencia de RCon y RCro. La edad (OR 1,12, IC95% 1,02-1,22;  $p = 0,01$ ) y el valor de SLG en reposo (OR 0,68, IC95% 0,51-0,90;  $p = 0,008$ ) fueron las variables asociadas en forma independiente a la ausencia de ambas reservas (Tabla 4).

A través de una curva ROC, se determinó que el mejor punto de corte del *Strain* longitudinal de reposo para predecir la ausencia de RCro y RCon fue -18% (área bajo la curva 0,72, IC 95% 0,57-0,87), con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 52%.

## DISCUSIÓN

En la actualidad la EE tiene un papel predominante como herramienta diagnóstica y pronóstica, sobre todo en la cardiopatía isquémica, a través de la detección de trastornos contráctiles de motilidad en reposo y

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes (n = 73)

| Variable        | Valor   |
|-----------------|---------|
| Edad (años)     | 61 ± 12 |
| Sexo masculino  | 64%     |
| HTA             | 66%     |
| Diabetes        | 16%     |
| Tabaquismo      | 16%     |
| Obesidad        | 30%     |
| IAM previo      | 16%     |
| Angioplastia    | 14.5%   |
| CRM             | 4,1%    |
| Betabloqueantes | 53%     |
| Bloq cálcicos   | 6,5%    |
| IECA            | 32%     |
| ARA II          | 32%     |
| Estatinas       | 59%     |
| Aspirina        | 43%     |

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio

CRM: cirugía de revascularización miocárdica

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

ARA II: antagonistas de la angiotensina II

**Tabla 2.** Características ecocardiográficas de los pacientes (n=73)

| ECOCARDIOGRAMA BASAL           |             |
|--------------------------------|-------------|
| Variable                       | Valor       |
| TAS (mmHg)                     | 127 ± 15    |
| TAD (mmHg)                     | 76 ± 9      |
| FC                             | 70 ± 11     |
| Alteración motilidad regional  | 15%         |
| Score Motilidad parietal       | 1.09 ± 0.26 |
| Volumen Fin Diástole (ml)      | 92 ± 39     |
| Volumen Fin Sístole (ml)       | 39 ± 26     |
| Fracción de eyección (%)       | 58 ± 8      |
| Strain longitudinal global (%) | -19.1 ± 3.7 |
| ECOCARDIOGRAMA EN EL ESTRÉS    |             |
| Minutos de ejercicio           | 9 ± 3       |
| TAS (mmHg)                     | 175 ± 22    |
| TAD (mmHg)                     | 89 ± 10     |
| FC                             | 124 ± 20    |
| Volumen Fin Diástole (ml)      | 83 ± 41     |
| Volumen Fin Sístole (ml)       | 66 ± 27     |
| FEVI (%)                       | 66 ± 10     |
| Strain longitudinal global (%) | -21.1 ± 4.6 |
| Reserva contráctil positiva    | 52%         |
| Reserva cronotrópica positiva  | 45%         |

TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardíaca FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda

**Tabla 3.** Características de los diferentes grupos de acuerdo con la presencia de RCro Y RCon

| Variable                           | Dos reservas positivas<br>(n = 23) | Una reserva positiva<br>(n = 29) | Sin reservas positivas<br>(n = 21) | p      |
|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------|
| Sexo Masculino                     | 62%                                | 65%                              | 65%                                | 0,98   |
| Edad (años)                        | 59,8 ± 12,5                        | 60,7 ± 13                        | 68,8 ± 7,8                         | 0,029  |
| HTA                                | 61%                                | 65%                              | 76%                                | 0,17   |
| Diabetes                           | 6%                                 | 15%                              | 25%                                | 0,08   |
| Tabaquismo                         | 25%                                | 11%                              | 15%                                | 0,30   |
| Obesidad                           | 31%                                | 27%                              | 35%                                | 0,70   |
| IAM previo                         | 0%                                 | 24%                              | 24%                                | 0,11   |
| Betabloqueante                     | 30%                                | 52%                              | 71%                                | 0,06   |
| <b>ECOCARDIOGRAMA BASAL</b>        |                                    |                                  |                                    |        |
| TAS (mmHg)                         | 124 ± 15                           | 128 ± 16                         | 134 ± 15                           | 0,09   |
| TAD (mmHg)                         | 75 ± 9                             | 76 ± 10                          | 75 ± 9                             | 0,86   |
| FC                                 | 67 ± 11                            | 71 ± 11                          | 73 ± 12                            | 0,14   |
| VFD (ml)                           | 89 ± 29                            | 87 ± 41                          | 104 ± 50                           | 0,33   |
| VFS (ml)                           | 33 ± 12                            | 37 ± 25                          | 53 ± 39                            | 0,06   |
| FEVI (%)                           | 62 ± 3                             | 59 ± 2                           | 52 ± 1,5                           | 0,005  |
| Strain Longitudinal (%)            | -20,6 ± 2,3                        | -20,5 ± 2,2                      | -16,8 ± 4                          | 0,001  |
| <b>ECOCARDIOGRAMA EN EL ESTRÉS</b> |                                    |                                  |                                    |        |
| TAS (mmHg)                         | 172 ± 25                           | 167 ± 31                         | 168 ± 24                           | 0,83   |
| TAD (mmHg)                         | 87 ± 9                             | 88 ± 9                           | 86 ± 9                             | 0,74   |
| FC                                 | 129 ± 17                           | 121 ± 24                         | 119 ± 19                           | 0,01   |
| Minutos ejercicio                  | 10 ± 2,9                           | 9,2 ± 2,4                        | 7,4 ± 3,2                          | 0,02   |
| VFD (ml)                           | 72 ± 30                            | 76 ± 33                          | 104 ± 56                           | 0,02   |
| VFS (ml)                           | 21 ± 8,8                           | 27 ± 7,5                         | 49 ± 8                             | 0,003  |
| FEVI (%)                           | 71 ± 3                             | 66 ± 3                           | 57 ± 2,3                           | 0,0001 |
| Strain longitudinal (%)            | -23,7 ± 2                          | -22,5 ± 2,1                      | -18,1 ± 2                          | 0,0001 |

HTA: Hipertensión arterial IAM: infarto agudo de miocardio  
TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica FC: Frecuencia cardíaca  
VFD: Volumen de fin de diástole VFS: Volumen de fin de sístole  
FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda

| Variable                   | OR    | IC 95%        | P     |
|----------------------------|-------|---------------|-------|
| Edad                       | 1,120 | 1,025-1,224   | 0,013 |
| Strain longitudinal reposo | 0,68  | 0,51-0,90     | 0,008 |
| FEVI Reposo                | 0,006 | 0,000 – 15,56 | 0,45  |
| Betabloqueantes            | 0,53  | 0,11-2,49     | 0,42  |

**Tabla 4.** Análisis multivariado asociado a la ausencia de RCon y RCro

fundamentalmente inducidos por el estrés. (6) Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el porcentaje de estudios de EE negativos para isquemia (2), debido probablemente a un cambio en las características de la población estudiada, mayor número de pacientes bajo tratamiento anti isquémico completo y menor pretest clínico de los pacientes estudiados, sobre todo en aquellos con FEVI preservada. Todo esto podría reducir la sensibilidad diagnóstica del estudio en cuanto

a isquemia inducible. (9) Por lo tanto, la estimación del riesgo del paciente basada únicamente en el análisis de los trastornos de motilidad parietal podría ser considerada incompleta, desde la perspectiva fisiopatológica actual. Es en estos pacientes donde la evaluación de otros parámetros durante el EE nos podría ayudar a una mejor estratificación de riesgo. (10)

Teniendo en cuenta el conocimiento alcanzado sobre la fisiopatología de la enfermedad isquémica

miocárdica, se deben tener en cuenta varios aspectos; por un lado el compromiso de la arteria epicárdica, adecuadamente diagnosticado por los trastornos de motilidad segmentaria, pero además otros factores, como la disfunción microvascular, miocárdica y autonómica, que se asocian a mayor número de eventos y mortalidad cardiovascular. Estos mecanismos pueden estar presentes en forma aislada o combinada, y potenciarse mutuamente, por lo que un enfoque que valore diferentes estadios fisiopatológicos puede brindarnos una mirada más global para mejorar el diagnóstico, la estratificación del riesgo, y en consecuencia proporcionar información relevante para el seguimiento y el tratamiento del paciente, médico o mediante técnicas de revascularización. (11)

En este escenario, cobra mayor relevancia la medición de la RCon y la RCro, que puede desenmascarar otros mecanismos que pudieran tener tratamientos más individualizados, y seleccionar a pacientes de mayor riesgo. (2,5)

Con el estudio Stress Echo 2020 (2), se desarrolló y difundió un nuevo estándar de práctica en imágenes de estrés: el protocolo ABCDE para pruebas funcionales dentro y fuera de la enfermedad coronaria, que consta de 5 variables de estudio. El primer paso (A) corresponde al estudio clásico de las alteraciones de la contracción segmentaria y el cálculo del *score* de motilidad parietal. El paso siguiente (B) corresponde al estudio de las líneas B a través del eco pulmonar, que se considera positivo cuando aparecen dos o más con el estrés. El paso C es la valoración de la RCon, a través del método de elastancia, que consiste en estimar el cociente entre la tensión arterial sistólica y el volumen telesistólico tanto en estrés como en el reposo. El paso D es el estudio de la reserva de flujo coronario medida con Doppler pulsado en el segmento distal de la arteria descendente anterior (DA) que se mide como la relación entre la velocidad de flujo diastólico entre el apremio y el basal, cuyo valor normal es mayor a 2. El último paso (E) implica la medición de la RCro, a través de la relación entre la frecuencia cardiaca máxima en el pico de estrés y la basal, siendo su valor normal mayor a 1,80 para ejercicio y dobutamina, y mayor a 1,22 para el estudio con vasodilatadores como el dipiridamol. Este trabajo demostró que, a mayor cantidad de variables de estudio alteradas, peor era el pronóstico y la mortalidad de los pacientes. Los pasos B, D y E demostraron tener un mayor peso pronóstico. Todos y cada uno de los pasos del protocolo ABCDE proporcionan información pronóstica independiente e incremental e identifican distintos fenotipos y vulnerabilidades del paciente que posiblemente describen diferentes objetivos terapéuticos: isquemia miocárdica en el paso A, congestión pulmonar con líneas B en el paso B, reserva contráctil del ventrículo izquierdo en el paso C, microcirculación coronaria en el paso D, y disfunción autonómica en el paso E.

Este enfoque segmentado y complementario permite identificar fisiopatológicamente los objetivos

terapéuticos que podrían implementarse en cada situación. Los pacientes con alteración del paso A podrían beneficiarse con tratamiento anti isquémico (betabloqueantes, bloqueantes cálcicos, nitritos y/o revascularización). Aquellos que presentan compromiso de la etapa B podrían beneficiarse con diuréticos por la congestión pulmonar. La disminución de la RCon (Etapa C) se relaciona con disfunción de VI asintomática y con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, dilatación del VI y fibrosis, por lo que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de la angiotensina II podría estar indicado. La disfunción microvascular detectada en la etapa D permitiría recomendar estatinas. La etapa E con reserva cronotrópica disminuida marcaría una baja reserva simpática, estos pacientes podrían tener mayor inestabilidad eléctrica, riesgo de arritmias y muerte súbita, y probablemente se debería considerar el tratamiento con betabloqueantes. (2)

Actualmente, se encuentra en marcha el estudio Stress Echo 2030, de carácter multicéntrico y prospectivo que tiene como objetivo reclutar entre 2021 y 2025 más de 10 000 pacientes, seguidos durante 5 años (hasta 2030) en más de 20 laboratorios de calidad controlada, donde se evaluará el protocolo ABCDE en diferentes escenarios clínicos: enfermedad coronaria, valvulopatías, cardiopatías congénitas, miocardiopatías entre otras patologías. (12)

En el presente estudio se seleccionaron dos variables adicionales al estudio de la motilidad: la RCro y la RCon. Para que un paciente tenga RCon, debe tener adecuada perfusión tisular, adecuado intercambio metabólico a nivel de la fibra miocárdica y microcirculación conservada. Existen varias formas descritas en las que se puede evaluar la RCon. Tradicionalmente se analizó mediante el aumento de la FEVI durante la fase de estrés (5 a 10%), aunque este método presenta dos limitaciones importantes: su fuerte dependencia de las condiciones de carga y la alta variabilidad intra e inter observador. También se puede valorar a través de una mejoría en el índice de motilidad parietal >20%, o el incremento del volumen de eyección sistólico, en promedio >20% (13). Estudios anteriores han demostrado que la medición de la elastancia es un método más preciso para evaluar la RCon que el comportamiento aislado de la FEVI durante la EE (11,13). Normalmente durante el apremio se observa un incremento de la TAS junto con una disminución del VFS, de manera que la relación entre ambos se duplica durante el eco estrés. Cabe aclarar que en los estudios de EE con vasodilatadores se utilizan otros valores de corte (se considera normal un valor >1,1), ya que el comportamiento de la TAS y del VFS es diferente. En condiciones normales, el volumen de fin de diástole del ventrículo tiene un leve incremento a baja carga, para luego disminuir en el máximo esfuerzo a niveles similares al reposo, por lo que el incremento de la FEVI se produce fundamentalmente a expensas de la disminución del VFS. Además, la determinación del VFS es más simple que medir que

la FEVI debido a que se necesita adicionar la medida del volumen de fin de diástole, por lo que la posibilidad de error se incrementa. (14)

En un estudio previo en pacientes diabéticos con EE con dobutamina negativo para isquemia, se observó que un pico de TAS/VFS indexado por la superficie corporal menor de 28 mmHg/ml/m<sup>2</sup> se asoció a mayor necesidad de revascularización, mayor tasa de infarto y muerte. A la vez estos pacientes tenían una FEVI en reposo más baja, comparada con los pacientes con el índice conservado. (11) Otro estudio realizado con EE dipiridamol en pacientes diabéticos, sin evidencia de isquemia miocárdica, de acuerdo con el análisis de la motilidad, evidenció que los pacientes con ausencia combinada de RCon y reserva coronaria de la arteria DA tenían nueve veces más riesgo de muerte, infarto o revascularización que aquellos que sí tenían ambas reservas conservadas. (10) En el mismo sentido, en otro estudio que involucró pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) sin historia de enfermedad coronaria con un EE dipiridamol sin isquemia, se observó que aquellos que tenían baja reserva coronaria, RCro y RCon tenían siete veces más eventos en el seguimiento (muerte, IAM, internación por IC y accidente cerebrovascular). (5)

Con respecto a la segunda variable medida, la RCro, ha sido documentado con anterioridad que la imposibilidad de alcanzar la FC prevista es un predictor independiente de futuros eventos. (15) La incompetencia cronotrópica se considera también un marcador de disfunción autonómica. (9)

Esto puede reflejar fisiopatológicamente una respuesta reducida a los estímulos adrenérgicos en los receptores  $\beta_1$ , lo que puede deberse a un aumento de la actividad simpática basal (reflejado por una mayor FC en reposo) o a una menor capacidad de respuesta adrenérgica, ambos asociados a disfunción autonómica. Se ha comunicado que estas respuestas están asociadas a peor pronóstico. (16) Un estudio de Cortigiani L et al realizado con EE dipiridamol, evidenció que el grupo de pacientes que tenía un aumento de la RCro menor a 1,22, tenía un perfil de riesgo mayor (HTA, diabetes, antecedentes de IAM o revascularización) y peor pronóstico en el seguimiento (muerte e infartos no fatales), independientemente de la presencia de isquemia miocárdica y de tratamiento betabloqueante. (9) Esto también se observó en pacientes con EE con ejercicio en los cuales se evaluó la incompetencia cronotrópica (medida como la incapacidad de alcanzar el 85% de su FC máxima durante el ejercicio). Aquellos pacientes que tuvieron incompetencia cronotrópica en el EE, presentaron mayor riesgo de IAM y Muerte cardiovascular, independiente de la FEVI basal, las características clínicas y la presencia o no de trastornos en la motilidad. (16)

En nuestro estudio se evidenció que los pacientes que tenían ausencia de las dos reservas (RCon y RCro) eran más añosos, con un perfil de riesgo cardiovascular más adverso, mayor porcentaje de tratamiento con

betabloqueantes, y más antecedentes de enfermedad coronaria. Desde el punto de vista ecocardiográfico presentaron peor función sistólica, volúmenes de fin de sístole mayores, menor tiempo de ejercicio y menor *strain* longitudinal global, lo que en un seguimiento prospectivo de estos pacientes podría asociarse a una tasa mayor de eventos cardiovasculares.

Otro punto a favor de introducir estas técnicas en los estudios de EE, es que la medición de la RCon y RCro no implica un estudio de mayor complejidad ni duración. Los tiempos estimados para valorar estos parámetros van de 1-3 minutos más que el estudio convencional. Y esos tiempos varían en forma inversa con la experiencia del operador (5 min en operadores poco experimentados a menos de 2 min en operadores experimentados). (9)

En el presente estudio, además, se evidenció que la ausencia de ambas reservas, se asoció en forma independiente a la edad del paciente y a un SLG más disminuido comparado a los pacientes con ambas reservas conservadas. En forma teórica e hipotética, podemos asumir que las ausencias de ambas reservas podrían representar un estadio previo a la disfunción sistólica asintomática.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es su carácter retrospectivo y con un número de pacientes limitado. Consideramos que puede ser el comienzo para un seguimiento prospectivo en donde esperamos confirmar el valor pronóstico, en cuanto a eventos clínicos, de las variables analizadas.

Finalmente, la valoración de la RCon y RCro en EE negativos para isquemia, tiene valor para aumentar la sensibilidad diagnóstica, y esto es especialmente útil en los pacientes en los que el riesgo pretest es intermedio o bajo y en aquellos en los que la valoración de la motilidad segmentaria no evidencia alteraciones, brindando información aditiva y complementaria en cuanto a pronóstico y decisiones terapéuticas futuras. El agregar etapas de valoración y estratificación permite analizar el riesgo desde una perspectiva no binaria (positivo-negativo), con el agregado de información fisiopatológica que contribuya a optimizar el tratamiento del 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/Material suplementario).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wann LS, Faris JV, Childress RH, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979;60:1300-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.6.1300>
2. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic Value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J* 2021;42:3869-78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab493>
3. Sagawa K, Suga H, Shoukas A, Bakalar K. End-Systolic Pressure/

- Volume Ratio: A New Index of Ventricular Contractility. *Am J Cardiol* 1977;40:26. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(77\)90192-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(77)90192-8)
4. Bombardini T, Zoppè M, Ciampi Q, Cortigiani L, Agricola E, Salvadori S. Myocardial contractility in the stress echo lab: from pathophysiological toy to clinical tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;11:41. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-11-41>
  5. Daros CB, Ciampi Q, Cortigiani L, Gaibazzi N, Rigo F, Wierzbowska-Drabik K, et al. On Behalf Of The Stress Echo Study Group Of The Italian Society Of Echocardiography And Cardiovascular Imaging. Coronary Flow, Left Ventricular Contractile and Heart Rate Reserve in Non-Ischemic Heart Failure. *J Clin Med* 2021;10:3405. <https://doi.org/10.3390/jcm10153405>
  6. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1-41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2019.07.001>
  7. Bombardini T, Rigo F, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Marzilli M, Picano E, et al. Triple Contractile Imaging in the Stress Echo Lab: the Additive Prognostic Value of Pressure- Volume and Preload Recruit-able Stroke Work Relationships. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:489-97.
  8. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2005.10.005>
  9. Cortigiani L, Ciampi Q, Carpeggiani C, Lisi C, Bovenzi F, Picano E. Additional prognostic value of heart rate reserve over left ventricular contractile reserve and coronary flow velocity reserve in diabetic patients with negative vasodilator stress echocardiography by regional wall motion criteria. *Eur Heart J* 2022;23:209-16. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa307>
  10. Cortigiani L, Huqi A, Ciampi Q, Bombardini T, Bovenzi F, Picano E. Integration of Wall Motion, Coronary Flow Velocity, and Left Ventricular Contractile Reserve in a Single Test: Prognostic Value of Vasodilator Stress Echocardiography in Patients with Diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:692-701. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2017.11.019>
  11. Cortigiani L, Bombardini T, Corbisiero A, Mazzoni A, Bovenzi F, Picano E. The additive prognostic value of end-systolic pressure-volume relation in patients with diabetes mellitus having negative dobutamine stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart* 2009;17:1429-35. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.161752>
  12. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro E, et al. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med* 2021;16:3641. <https://doi.org/10.3390/jcm10163641>
  13. Lowenstein J, Daru V. Ecocardiografía de estrés. 30 años no es nada. Parte II. *RETIC* 2018;1:9-18. <https://doi.org/10.37615/retic.v1n1a3>
  14. Bombardini T, Mulieri L, Salvadori S, Costantino MF, Scali MC, Marzilli M et al. Relación presión/volumen en el laboratorio de ecocardiografía de estrés. ¿Cómo influye el tamaño del ventrículo izquierdo (dimensión diastólica del ventrículo izquierdo)? *Rev Esp Cardiol* 2017;70:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.038>
  15. Lowenstein J, Daru V. Ecocardiografía de estrés. 30 años no es nada. Parte I. *RETIC* 2017;7:7-18. <https://doi.org/10.37615/retic.v1n3a3>
  16. Elhendy A, Mahoney D, Khandheria B, Burger K, Pellikka PA. Prognostic Significance of Impairment of Heart Rate Response to Exercise. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:823-30. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00832-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00832-5)

# Miocardio no compacto ¿Puede no ser una enfermedad? Razonamiento crítico sobre 140 miocardios no compactos evaluados con resonancia magnética cardiovascular

*Non-compacted myocardium: Should it not be considered a disease? Critical thinking on 140 patients with non-compacted myocardium evaluated by cardiovascular magnetic resonance*

RICARDO O. OBREGÓN<sup>1</sup>, RAÚL CAYRÉ<sup>1</sup>

## RESUMEN

Para que una alteración física sea considerada una enfermedad, debe cumplir con los criterios definidos por la OMS. El miocardio no compacto (MNC) es una hipertrabeculación ventricular no bien definida, de la que se duda si es una miocardiopatía en sí misma, o solo una variación de la normalidad. Nosotros analizamos 161 resonancias magnéticas cardíacas realizadas a 140 pacientes con MNC y sus relaciones con otras patologías, exponiéndolos a los criterios de “enfermedad” definidos por la OMS. Tras un análisis crítico, consideramos que no debería ser considerada una miocardiopatía en sí misma, sino una adaptación miocárdica ante condiciones adversas.

**Palabras claves:** Resonancia magnética - Cardiomiopatías - Miocardio no compacto

## ABSTRACT

For a physical alteration to be considered a disease, it must meet the criteria defined by the WHO. Non-compact myocardium (NCM) is a non-well-defined ventricular hypertrabeculation, where there are doubts whether it is a cardiomyopathy itself or just a variation of normality. We analyzed 161 studies in 140 patients with NCM and their relationships with other pathologies, exposing them to the “disease” criteria defined by the WHO. After a critical analysis, we consider that it should not be considered a cardiomyopathy in itself, but rather a myocardial adaptation to adverse conditions.

**Key words:** Magnetic resonance Cardiomyopathy - Left Ventricular Noncompaction

## INTRODUCCIÓN

La definición de un “corazón sano” determina en sí misma un buen pronóstico. Por otro lado, un corazón “enfermo”, de por sí, empeora el pronóstico para cualquier sujeto estudiado. Por lo tanto, es esencial diferenciar los individuos sanos de los pacientes enfermos.

La falta de compactación del ventrículo izquierdo es un diagnóstico cada vez más frecuente. Desde sus inicios fue considerado una patología. La mejoría de las técnicas de imágenes no invasivas, como la ecocardiografía, la tomografía computada y sobre todo la resonancia magnética cardíaca (RMC), han ayudado a incrementar su diagnóstico. (1) Sin embargo, aún se debate si el miocardio no compacto (MNC) es una condición patológica en sí misma o un cambio histológico de un miocardio normal, debido a un fenómeno fisiológico adaptativo.

Para la organización mundial de la salud (OMS) la definición de enfermedad es una “**Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible**” Para conocer si el MNC cumple con estos criterios y puede ser considerado una enfermedad en sí mismo, nosotros hemos realizado un análisis observacional en 161 estudios de RMC realizados a 140 pacientes con diagnóstico de MNC. Los datos de la población estudiada fueron comparados con un grupo de sujetos sanos (grupo control), a fin de determinar si fueron “patológicamente diferentes” al utilizar y exponerlos al concepto de enfermedad definido por la OMS.

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:444-452. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20582>

<sup>1</sup> Servicio de Ecocardiografía Doppler del Instituto de Cardiología de Corrientes “JF Cabral” Corrientes, Argentina. General Paz 1678 (3400) Corrientes, Capital. Argentina.

<sup>2</sup> Sección de Cardiología Pediátrica. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Posadas, Misiones. Director de Docencia e Investigación, Cordis Instituto del Corazón, Resistencia, Chaco.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre julio de 2007 y enero 2022 se realizaron 161 estudios de RMC, a 140 pacientes con diagnóstico de MNC. Los pacientes fueron referidos a nuestro centro para estudio de RMC por diferentes patologías (Figura 1). El criterio utilizado para el diagnóstico de MNC fue la detección de dos capas miocárdicas, una trabecular no compacta (NC) y otra compacta (C) ubicadas en algún segmento de las paredes ventriculares con una relación entre ellas mayor a 2,3 según el criterio de Petersen (2) (Figura 2-A). Para analizar la localización del MNC se utilizó la clasificación de 17 segmentos ventriculares propuesta por Cerqueira y col., (3) donde el segmento apical fue tomado como uno solo sin segmentación. El grupo de pacientes con diagnóstico de MNC se comparó con un grupo de 14 sujetos normales considerados como grupo control. Los sujetos del grupo control se realizaron la RMC por diversos motivos no cardiovasculares; no tenían antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, ni valvulopatías al momento del examen. Además, se utilizó como variable de seguridad para definir normalidad, que no presentaran área auricular izquierda mayor a 22 cm<sup>2</sup>. Se utilizó esta variable debida su sensibilidad para detectar cualquier tipo de disfunción diastólica ventricular izquierda. (4)

**Estudio de resonancia:** Las resonancias se realizaron con un equipo de 3T (scanner Philips Innova). Para el análisis de la motilidad y función ventricular se utilizaron las secuencias de cine *steady-state free precession* (SSFP) en cortes de eje largo, cuatro cámaras y múltiples cortes en eje corto, cubriendo todo el ventrículo desde la base hasta la punta, como fuera previamente publicado. (5) En los segmentos donde se evidenció hipertrabeculación, se analizó, en diástole, el espesor de las capas miocárdicas trabeculada y no trabeculada. Se consideró MNC cuando esta relación fue superior a 2,3 (Figura 2-A). Para las imágenes contrastadas, se utilizó 0,2 mmol/kg de Gadopentato de Dimeglumina (Viewgam, Bacom) en forma endovenosa. Para el mapeo de T1 se utilizó una secuencia de Inversión "Look-Locker" modificada con una sola apnea, con tres cortes a nivel del eje corto basal y medio ventricular antes y después de la administración del contraste. Las imágenes tardías se tomaron entre 10 y 20

minutos después de la administración de contraste, según los parámetros previamente publicados. (6)

## Estadísticas

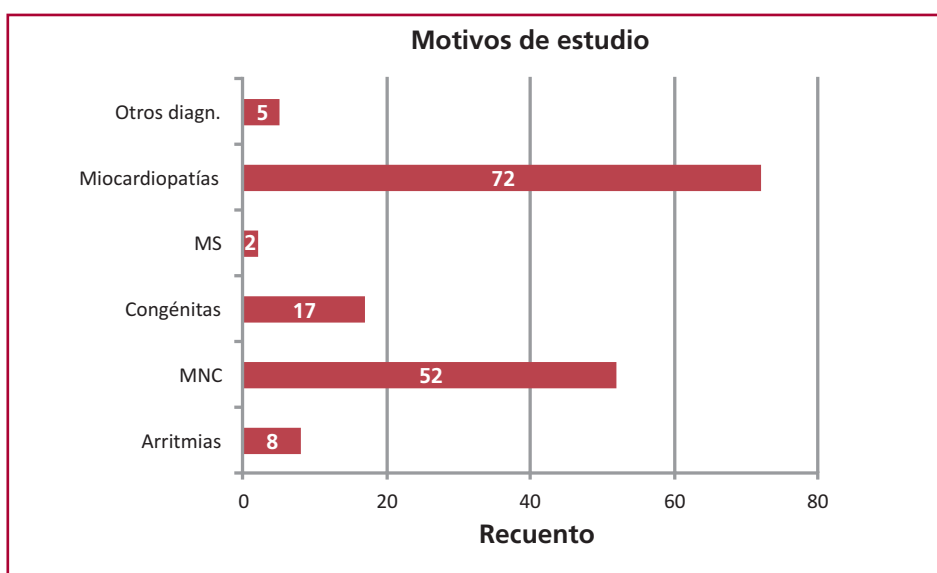
Los datos fueron analizados con el programa IBM SPSS statistics V25 (IBM). Las variables dicotómicas se expresan como porcentajes, y las variables continuas como medias  $\pm$  DS. En la comparación de las variables continuas con distribución normal se utilizó el T test para muestras diferentes, o pruebas de U de Mann-Whitney en caso contrario. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado, considerándose una diferencia significativa cuando el valor de p fue  $< 0,05$ .

## RESULTADOS

**Características basales.** En el grupo de estudio (n=140) el 51,4 % (72) fueron hombres. La edad promedio fue  $31,37 \pm 20,01$  (rango 1-89 años), y la mediana de 30 años. El grupo control presentó un promedio de edad de  $39,9 \pm 3,45$  años, sin diferencias significativas con el grupo de MNC. La edad de los pacientes presentó una distribución normal. El mayor porcentaje de pacientes, 62,42%, tenía edad entre 26 y 65 años. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en los pacientes con MNC estaba globalmente conservada ( $56,66 \pm 19,41$ ) con grado variable de compromiso (Tabla 1, Figura 3).

**Distribución y magnitud del MNC:** se observó que el 59,6% de los segmentos correspondían a las caras anterolateral y apical del ventrículo izquierdo. Los segmentos ventriculares menos comprometidos por el MNC fueron los segmentos basales de ambos ventrículos y el septum interventricular (7,14% y 12,9% de los pacientes, respectivamente) (Figura 4). El promedio global del espesor parietal de la porción NC fue de  $13,91 \pm 4,1$  mm vs.  $5,14 \pm 1,80$  mm en la C, con una relación NC/C de  $2,87 \pm 0,92$ .

Fig. 1. Motivos de estudio de la RMC (n = 156)



Diferentes patologías asociadas al MNC en nuestra población de pacientes.

MS: Muerte súbita, MNC: Miocardio no compacto

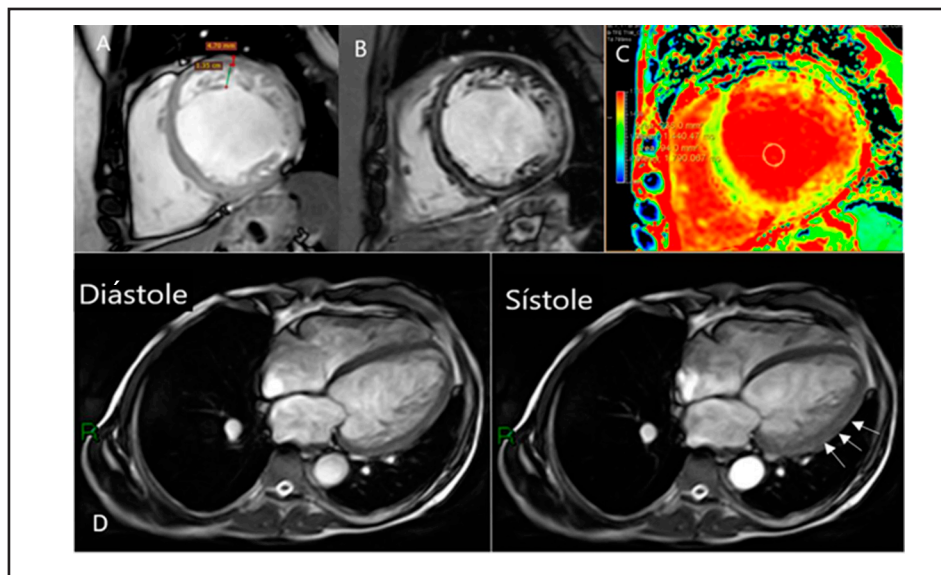


Fig. 2. Secuencias diagnósticas de RMC

Secuencias diagnósticas de RMC. A: Imagen cine con secuencia SSFP, en eje corto a nivel medio del corazón, donde se observa la trabeculación ventricular con la medición de las dos capas del miocardio, presentando criterios de MNC (4,7/1,35=3,48) B: Secuencia de doble inversión *recovery*, con Gadolinio en análisis tardío, donde se puede observar hiperintensidad intramiocárdica lineal, a nivel del septum interventricular y pericárdica lateral. C: Secuencia de *mapping* miocárdico, con aumento del T1 a nivel septal, de 1440 ms, en un paciente con miocarditis repetitivas. D: Paciente con miocardiopatía dilatada y deterioro severo de la función ventricular. Imagen de la izquierda en diástole y a la derecha en sístole. Durante la sístole, se puede observar mejor motilidad miocárdica en los segmentos con MNC en la cara lateral (flechas) en comparación con los segmentos septales “sin MNC”.

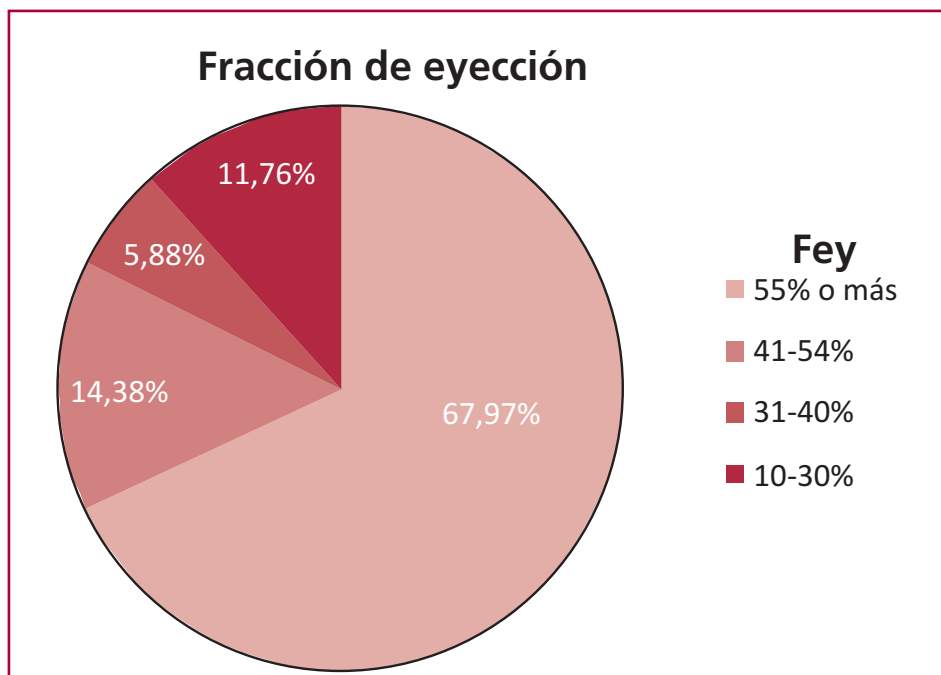


Fig. 3. Diversas fracciones de eyección ventricular izquierda en el MNC

Fracciones de eyección observadas en los pacientes con MNC. Fey: Fracción de eyección.

**Comparación de pacientes con MNC y corazón normal versus el grupo control.**

Treinta y ocho sujetos, el 27,1% del total de los pacientes con el diagnóstico de MNC, no presentaban ninguna otra alteración patológica en el corazón,

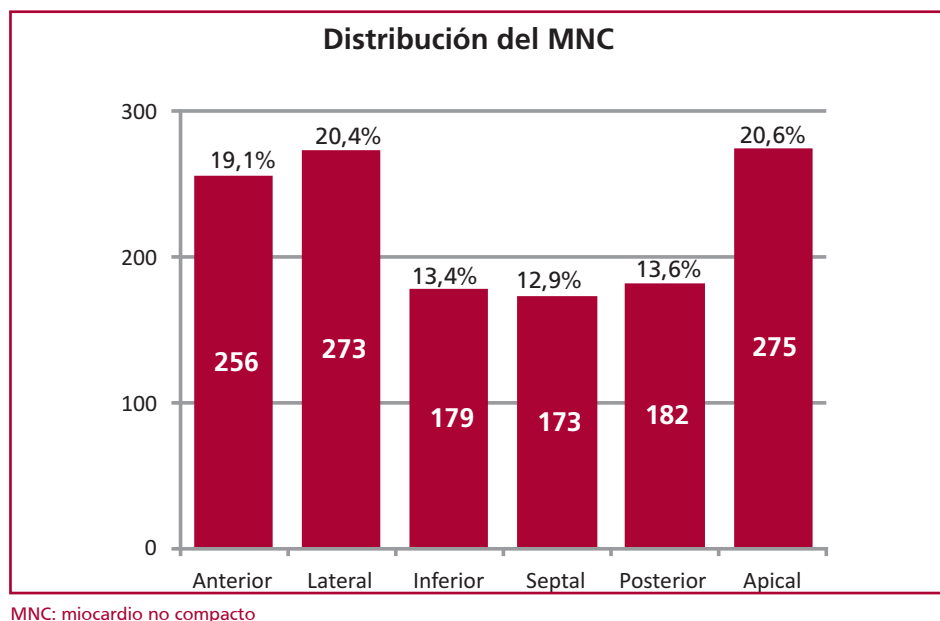
más allá que el hallazgo del MNC, y se los consideró portadores de corazones normales con hipertrabeculación en el estudio de RMC. En el 91,5% de estos pacientes, el motivo para la indicación de la RMC fue por presentar arritmias cardíacas (67%)

**Tabla 1.** Datos biométricos comparativos entre los grupos estudiados

|                      | MNC total pacientes<br>(n = 140) | Grupo control<br>(n = 14) | p (*) | MNC con corazón normal<br>(n = 38) | p (†) |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| Edad, años           | 31,37 ± 20,01                    | 39,92 ± 12,46             | 0,011 | 39,9 ± 3,45                        | 0,02  |
| Sexo                 | 72/68                            | 10/4                      |       |                                    |       |
| VFD (ml)             | 164,42 ± 86,03                   | 138,50 ± 22,07            | 0,017 | 132,50 ± 51,55                     | 0,36  |
| VFS (ml)             | 81,03 ± 82,17                    | 52,43 ± 13,17             | 0,01  | 47,03 ± 24,43                      | 0,001 |
| VS (ml)              | 83,39 ± 37,57                    | 86,07 ± 11,72             | 0,01  | 85,47 ± 32,41                      | 0,54  |
| FEVI (%)             | 56,66 ± 19,41                    | 62,43 ± 5,39              | 0,001 | 66,86 ± 9,67                       | 0,001 |
| Mio. Trabecular (mm) | 14,44 ± 4,16                     | –                         | –     | 13,74 ± 3,78                       | 0,71  |
| Mio. Compacto (mm)   | 5,21 ± 1,92                      | –                         | –     | 4,94 ± 1,31                        | 0,27  |
| Relación C/NC        | 2,95 ± 0,91                      | –                         | –     | 2,82 ± 0,92                        | 0,63  |
| T1 mapping (ms)      | 1302 ± 62,41                     | 1236 ± 29                 | 0,006 | 1280,00 ± 8,49                     | 0,05  |
| T2 mapping (ms)      | 42,45 ± 6,46                     | 43,53 ± 2,07              | 0,107 | 43,00 ± 1,41                       | 0,38  |

VFD: volumen de fin de diástole ventricular izquierdo, VFS: volumen de fin de sístole ventricular izquierdo, VS: volumen sistólico, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, Mio. trabecular: miocardio trabeculado, Mio. Compacto: compacto. C: compacto. NC: no compacto. T1 mapping, T2 mapping. (\*) = significancia entre el grupo total de MNC vs. el grupo control, (†) = significancia entre el grupo control vs. el grupo con MNC y corazón normal.

**Fig. 4.** Ubicación ventricular del MNC. Número de segmentos comprometidos



MNC: miocardio no compacto

o sospecha de alguna miocardiopatía (24,5%). (Figura 1) Al comparar “globalmente” al grupo control con los pacientes con MNC, estos últimos, presentaban mayores volúmenes y menor FEVI, aunque los valores observados permanecieron dentro de los rangos de normalidad (Tabla 1). No se observó diferencia con respecto a la magnitud del MNC entre el total de los pacientes y el grupo de pacientes con MNC y corazón considerado normal. La única diferencia funcional significativa observada entre los pacientes con MNC y “corazón con características normales” y los controles es que los primeros tenían mejor FEVI: 66,86 ± 9,67% vs. 62,43 ± 5,39%, p<0,001 (Tabla 1).

**DISCUSIÓN**

El criterio diagnóstico de MNC fue desarrollado a partir de la relación entre el miocardio trabeculado y no trabeculado, en una población de sujetos normales; no a partir de signos y síntomas clínicos en pacientes en quienes se observaron estas “anormalidades”. Se podría decir, que primero se observó algo en el ventrículo y luego se lo empezó a asociar a múltiples hallazgos clínicos.

Este es uno de los primeros trabajos que estudia la presencia de MNC “en el mundo real”, independientemente de la patología de base por la que fue solicitado el estudio, evitando de esta manera “el sesgo de inclusión” en los pacientes.

Según la OMS, la definición de enfermedad, es la **“Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible”**. Nosotros analizamos punto por punto esta definición para ver si el MNC tiene criterio para ser considerado una enfermedad o no.

**1. “Es una alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo”** Si analizamos la primera parte de la definición de la OMS para ser considerado una enfermedad, la presencia de trabéculas en los ventrículos es normal. En nuestra población estudiada, el 27% de los sujetos tenía MNC con corazón normal. El alto porcentaje de individuos sanos con MNC, avalaría el concepto de ser un hallazgo de mayor o menor magnitud dentro de la normalidad. El dato interesante es que en los pacientes con MNC y corazón normal, la FEVI fue más alta que en el grupo control sin MNC (Tabla 1). Estos conceptos de “normalidad mejorada” coinciden con los hallazgos de Moore y col., que estudian la función ventricular por análisis fractal, y exponen que las trabéculas no son deletéreas para la función ventricular, sino todo lo contrario, ya que “ayudan” a la adecuada contracción y relajación ventricular en corazones normales. (7) Tampoco en el Mapping miocárdico realizado con RMC se observó diferencias entre estos grupos de pacientes, a pesar de ser un método de alta sensibilidad para determinar anomalías miocárdicas (Figura 2-C, Tabla 1).

Por lo tanto, un miocardio normal, expuesto a condiciones de estrés, puede desarrollar hipertrabeculaciones. Esto se ha visto en los deportistas de alto rendimiento: los sujetos entrenados presentan significativamente más trabeculaciones que los no entrenados (18,3% vs. 7%) como lo han publicado en sus respectivos trabajos Fermi y Gati. (8,9)

**2. La segunda parte de la definición de enfermedad de la OMS expresa “...por causas en general conocidas...”**. Si bien existen varias teorías sobre el desarrollo del MNC en el ser humano, como la detención en el mecanismo de compactación ventricular, o alteraciones genéticas que llevan a la disyunción de los discos intercalares provocando un miocardio no compacto, no tenemos una teoría única y ciertamente

documentada que sea aplicada a todos los individuos con MNC. Las teorías son tan diversas como asociadas a gran cantidad de patologías en las que aparece esta hipertrabeculación. El dato coincidente, en la gran mayoría de las personas con MNC, es que el miocardio donde se desarrollan estas trabéculas, está expuesto a un mayor estrés, ya sea por condiciones patológicas o fisiológicas, como se observa en áreas de isquemia, edema por miocarditis o en los deportistas de alto rendimiento.

**3. El “Origen genético...”** Mientras que la American Heart Association incluye al MNC entre las miocardiopatías de origen genético, la Sociedad Europea de Cardiología la considera como una miocardiopatía no clasificada. El diagnóstico de MNC en neonatos con insuficiencia cardíaca, ha llevado a considerar un principio genético de estos hallazgos. La presentación esporádica o en forma familiar (10) del MNC siguen siendo un tema de investigación. La mayoría de los casos familiares identificados hasta la fecha están asociados con mutaciones genéticas que también causan otras miocardiopatías, no pudiendo aislarse de estas, como las mucopolisacaridosis, defectos congénitos (11,12) miocardiopatía hipertrófica o insuficiencia cardíaca del recién nacido. (13) En nuestra población el MNC estuvo asociado a múltiples y diversas patologías bien definidas (Figura 1).

Clásicamente, se considera que el MNC es el resultado de una interrupción del normal desarrollo miocárdico, que ocurre entre las quinta y octava semanas de la embriogénesis. (14) Si asumimos que el MNC es la expresión fenotípica de una alteración genética, deberíamos explicar por qué algunos MNC varían con el tiempo y tienen comportamientos tan erráticos, aumentan o disminuyen de magnitud, sin un comportamiento definitivo, como suelen ocurrir en patologías “marcadas” por los genes. La superposición genética con otras patologías es la regla en el MNC, a tal punto que Arbustini y col. propusieron siete subtipos de alteraciones genéticas para el MNC. (15)

**Hipótesis del origen NO genético...** El desarrollo de MNC en la edad adulta (MNC adquirido), como se observa en los deportistas de alto rendimiento (9) o durante el embarazo, donde ocurre en más del 25% de las pacientes, (16) irían en contra de estas teorías genéticas. En los casos adquiridos, el desarrollo del

**Tabla 2.** Tabla comparativa del MNC y mapping con fracción de eyección conservada o deprimida

| Variables            | FEVI ≥55% (n = 51) | FEVI <55% (n = 30) | p    |
|----------------------|--------------------|--------------------|------|
| No compacto (mm)     | 1419 ± 4,14        | 15,04 ± 4,23       | 0,52 |
| Compacto (mm)        | 5,24 ± 2,09        | 5,23 ± 1,62        | 0,56 |
| Compacto/No compacto | 2,90 ± 0,92        | 3,04 ± 0,91        | 0,70 |
| T1 mapping (ms)      | 1303 ± 45,66       | 1301 ± 77,78       | 0,11 |
| T2 mapping (ms)      | 43,33 ± 2,94       | 41,40 ± 9,52       | 0,19 |

MNC: Miocardio no compacto; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

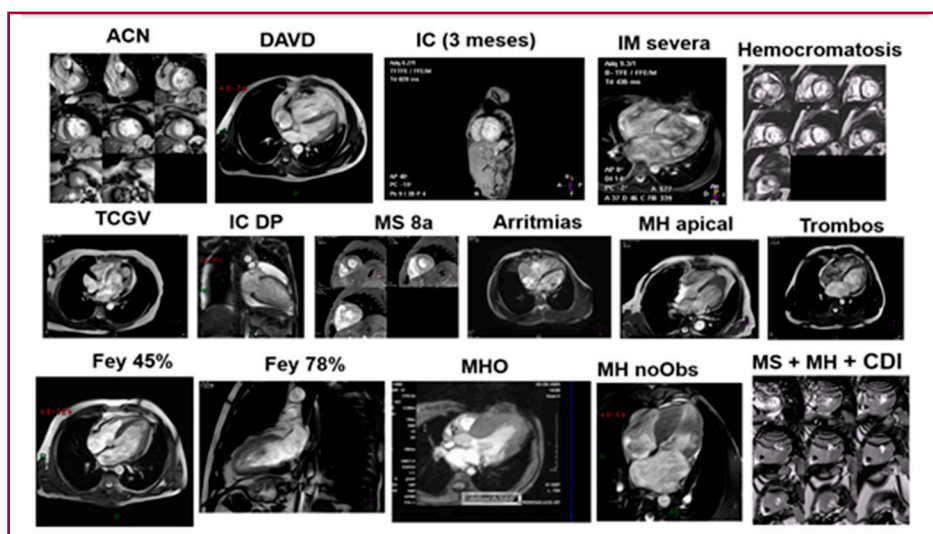
No compacto: porción trabeculada del miocardio, Compacto: porción compacta del miocardio.

MNC se debería a un “remodelamiento” ventricular secundario a un aumento de las condiciones de carga o isquemia miocárdica. La necesidad de buscar oxígeno en la cavidad ventricular sería el estímulo que desencadenaría en algunos pacientes las trabéculas endocárdicas, aumentando de esta manera, la superficie en contacto con la sangre ventricular, como lo hacía en la etapa embrionaria de su desarrollo. (17) A esto se lo podría denominar “miocardio adaptativo” por estar adaptado a diferentes condiciones de carga o a diferentes estados isquémicos, desencadenantes de las trabéculas (18) (Figura 5). De igual manera, si el estímulo que desencadena el MNC cesa, se ha visto reversión de las trabéculas en diferentes estados patológicos o no, como lo describen Philip y Fang (19) en un paciente con insuficiencia cardíaca al que se trató con un resincronizador, o en las embarazadas, donde se ha visto la aparición y desaparición del MNC con la preñez. (16).

**4. La tercera parte de la definición considera la presencia de “...síntomas y signos característicos...”** Al MNC se lo ha asociado a arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, con signos y síntomas característicos de estas patologías. Del total de 140 pacientes de nuestra población, solamente el 21% presentó una FEVI menor al 55%; la gran mayoría de los pacientes con MNC (el 79%), no tenían deterioro de la función ventricular izquierda (Tabla 1). Al comparar los pacientes con FEVI normal, con los pacientes con FEVI deprimida, no se observaron diferencias con relación a la magnitud del MNC, ni en la relación de miocardio compacto/no compacto (Tabla

2). Por lo tanto, la magnitud del MNC, no se puede asociar en forma directa con la disfunción ventricular. Es interesante marcar acá algunas dudas con respecto a los pacientes con deterioro de la función ventricular y MNC. Nosotros hemos observado, que las alteraciones más importantes en la motilidad de la pared regional del ventrículo izquierdo ocurren en las regiones “sin MNC” como puede observarse en pacientes con insuficiencia cardíaca y acinesia severa en las regiones septales o basales del ventrículo izquierdo, cuando el MNC comprometía la cara anterolateral y apical (Figura 2-C). Esto iría en contra de la afirmación de que el MNC es la causa primaria de disfunción ventricular en estos pacientes.

**5. Y finalmente, al analizar el concepto de enfermedad que señala “...y cuya evolución es más o menos previsible”** Al MNC se lo ha asociado con diferentes evoluciones como ser en la miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca con baja FEVI, arritmias, embolias periféricas y hasta muerte súbita. Esta gran variedad de patologías tiene en sí misma diferentes evoluciones; por lo tanto, si asociamos al MNC con ellas, tendríamos que asumir, que tiene el pronóstico es absolutamente errante e imprevisible. Al analizar los pacientes con MNC que tenían deterioro de la función ventricular, la presencia de MNC en sí misma no se asoció con peor pronóstico en los pacientes, como lo demuestran en su trabajo Ivanov y col. (20) Aún en pacientes con diagnóstico establecido de miocardiopatía dilatada el MNC no demostró ser un indicador independiente de mal pronóstico, como sí lo fueron la FEVI y la fibrosis miocárdica. (21,22)



**Fig. 5.** Presencia del MNC en múltiples patologías

Algunos ejemplos de las múltiples patologías donde se observó la presencia de miocardio no compacto en nuestros pacientes. MNC: miocardio no compacto ACN: ángor con coronarias normales. DAVD: displasia arritmogénica. IC: Insuficiencia cardíaca en paciente de 3 meses. IM: insuficiencia mitral Hemocromatosis. TCGV: transposición corregida de grandes vasos. IC DP: insuficiencia cardíaca con derrame pericárdico(miocarditis). MS: muerte súbita 8 años. Arritmias. MH apical: miocardiopatía hipertrófica apical. Trombos. Fey: Fracción de eyección. MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva. MH no Obs: Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva. MS+MH+CDI: muerte súbita, miocardiopatía hipertrófica con cardio desfibrilador implantable.

Además, si el MNC es solo un hallazgo en un paciente con función ventricular normal, la sobrevida es la misma que población general, como fuera recientemente publicado por Vaidya y colaboradores. (23)

Basándonos en la definición de enfermedad de la OMS, el MNC no cumpliría con los criterios para ser considerado una enfermedad en sí mismo, por no tener una causa conocida para su desarrollo, sin signos ni síntomas específicos, como tampoco una evolución previsible. La evolución dependería de las otras patologías de base que presenten los pacientes.

### Implicancias clínicas de los hallazgos

Es de vital importancia definir si el MNC es una enfermedad o no. Esto ayudaría, sobre todo a sujetos normales evitando enfermarlos con un diagnóstico erróneo. No obstante, es conocida, la asociación del MNC con diversas patologías o estados que estresan al miocardio (Figura 5); su aparición debería tomarse como una “bandera roja” para investigar la causa de su presencia. Por otro lado, el desarrollo de MNC observado en los deportistas y embarazadas, nos estaría enseñando que la presencia de estas trabeculaciones podría ayudar al mejor desempeño ventricular en condiciones de estrés en sujetos normales.

### Futuras direcciones

Por lo anteriormente expuesto, el MNC no debería ser considerado una miocardiopatía en sí mismo, si no, un “miocardio adaptativo” ante diversas condiciones de estrés. Su presencia no ha demostrado tener mal pronóstico, sino todo lo contrario. El MNC ha demostrado mejorar la función ventricular tanto en forma segmentaria como global, lo cual abre una ventana para futuros estudios genéticos, donde el poder aislar el gen que genera el MNC, podría ser tenido en cuenta como terapéutica en pacientes con función ventricular deteriorada.

### CONCLUSIONES

Nuestros resultados y razonamientos justifican un marcado replanteo del concepto de que el MNC es una enfermedad en sí misma; es más bien, una respuesta miocárdica adaptativa ante condiciones de estrés fisiológicas o patológicas. El diagnóstico de MNC debería ser tomado como un indicio para estudiar otras patologías o cambios funcionales que lo están produciendo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Ross SB, Jones K, Blanch B, Puranik R, McGeechan K, Barratt A, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults *Eur Heart J* 2020;41:1428–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz317>
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
- Armstrong AC, Liu K, Lewis CE, Sidney S, Colangelo LA, Lima JA. Left atrial dimension and traditional cardiovascular risk factors predict 20-year clinical cardiovascular events in young healthy adults: the CARDIA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15: 893–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu018>
- Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-26. <https://doi.org/10.1080/10976640600572889>
- Edwards NC, Moody WE, Yuan MS, et al. Quantification of left ventricular interstitial fibrosis in asymptomatic chronic primary degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:946-953.
- Moore B and Dasi LP. Quantifying left ventricular trabeculae function – application of image-based fractal analysis. *Physiol Rep*. 2013;1(4):1-7
- Femia G, Semsarian Ch, Ross SB, Celermajer D, and Puranik R. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56(12): 697.
- Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;0:1-8.
- Montserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodriguez I, Dumont C, Cazon L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hyper-trophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007;28:1953-61
- Miselli F, Brambilla, Calabri GB, Favilli S, Sanvito CH, Ragni L, et al. Neonatal heart failure and noncompaction/dilated cardiomyopathy from mucopolysaccharidosis. First description in literature. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2021; <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100714>
- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 12, June 2011, Pages 1446–1456
- Ursell PC. Noncompaction in the fetus and neonate: an autopsy study *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Aug;163C(3):169-77.
- Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental-tal patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000;258:319-37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(20000401\)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O).
- Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:949-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq508>
- Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation* 2014;130:475-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554>
- Hutchins IM, and Schaefer S. Progressive left ventricular non-compaction and systolic dysfunction. *Exp Clin Cardiol* 2012;17:81-3
- Obregon RO. Non-Compaction of the Ventricular Myocardium: A Logical Reasoning. *J Cardiol Curr Res* 2015;2:00077. <https://doi.org/10.15406/jccr.2015.02.00077>
- Philip HC, Wong PH, Fung JWH. Regression of non-compaction in left ventricular non-compaction cardiomyopathy by cardiac

contractility modulation. *Int J Cardiol* 2012;154:e50-1. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.040>.

**20.** Ivanov A, Dabiesingh S, Bumirreddy GP, Mohamed A, Heitner JF et al. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006174. <https://doi.org/10.1016/10.1161/CIRCIMAGING.117.006174>.

**21.** Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, Boileau L, de Meester de Ravenstein C, Vancraeynest D, et al.. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopa-

thy: A CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:934-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.04.015>.

**22.** Aung N, Doimo S, Ricci F, Sanghvi MM, Pedrosa C, Woodbridge SP, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction. Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e009712. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009712>

**23.** Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, Farwati M, Isath A, Patlolla SH. Long-Term Survival of Patients With Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e015563. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015563>

# Registro OBELISCO-SAC

OBservaciones de cLinicas, Instituciones y Servicios de Cardio-Oncología SAC

*OBELISCO-SAC Registry*

*OBservations from cLinics, Institutions and Cardio-Oncology services SAC*

SILVIA S. MAKHOUL<sup>MTSAC</sup>, JORGE A. LAX<sup>MTSAC, ID</sup>, KARINA PALACIOS<sup>ID</sup>, JIMENA GAMBARTE<sup>MTSAC, ID</sup>, FERNANDA PETRUCCI, PATRICIO SERVIENTI, FLORENCIA PERAZZO<sup>ID</sup>, NATALIA ZAREBA<sup>MTSAC, ID</sup>, MIRIAM NUÑEZ<sup>ID</sup>, GERMÁN CALABRESE

En representación del Grupo de trabajo del Registro Obelisco del Consejo de Cardio-Oncología SAC \*

El grupo de trabajo incluye además a los doctores Fernanda Ranieri, Mariana Carnevalini<sup>MTSAC</sup>, Gabriela Comseña, Rita Tepper, Damián Holownia<sup>MTSAC</sup> y Daniel Dávolos

## RESUMEN

**Introducción:** La cardio-oncología (CO) es una nueva disciplina, que genera nuevas áreas de trabajo en las instituciones. Desconocemos cuántos equipos de CO existen en nuestro país, su estructura y el manejo de los pacientes.

**Objetivos:** Nuestro objetivo primario es reportar cuántos centros de CO existen en nuestro país, y de ellos cuántos trabajan de acuerdo con las recomendaciones de guías y consensos. Secundariamente, definir la especialidad y formación de los médicos integrantes, si se realiza evaluación de riesgo previo al inicio del tratamiento oncológico, cómo se evalúa la función ventricular y cómo se utilizan los biomarcadores.

**Material y métodos:** Registro nacional, multicéntrico, transversal, descriptivo, y prospectivo que incluyó 51 instituciones generales, de oncología y/o de cardiología que referían poseer grupos de trabajo o servicios de CO.

**Resultados:** De los 51 centros, pertenecen al ámbito público el 47,1% y al privado el 52,9%. El 49% se halla en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, el 17,6% en la Provincia de Buenos Aires y el resto en otros lugares del país. Sobre 47 centros, el 48,9% considera funcionar de acuerdo con las recomendaciones de Guías Internacionales y el Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. El 27,7% de los centros realiza siempre estratificación de riesgo cardio-oncológico o cardiovascular antes de iniciar el tratamiento. Un 35,3% de los centros deriva siempre a cardiología a los pacientes que iniciarán un tratamiento potencialmente cardiotoxico, un 47,1% ocasionalmente. El 43,1% de los centros realiza ecocardiografía basal en todos los pacientes, el 56,9% solo en algunos. Durante el seguimiento el ecocardiograma se indica de acuerdo con el esquema utilizado en el 64,7% y en el resto según su evolución. Todos los centros evalúan la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía, en el 68,1% bidimensional. El 63,8% utiliza el análisis de la deformación longitudinal sistólica global. El 47,1% deriva algunos pacientes a resonancia cardíaca y el 35,3% a tomografía cardíaca. Solo el 7,8% utiliza biomarcadores. El 5,9% indica siempre prevención primaria con antagonistas neurohormonales. El dexrazoxano es utilizado en el 5,9%, la antraciclina liposomal en el 74,5%. Frente a la aparición de cardiotoxicidad, el 76,5% inicia tratamiento cardioprotector. El 41% suspende la quimioterapia, el 47% la modifica.

**Conclusiones:** este es el primer registro nacional de CO. Brinda información y un panorama actual del estado de esta subespecialidad en nuestro país. Casi la mitad de los centros consideró funcionar de acuerdo con Guías y Consensos. Solo un tercio de los pacientes que van a iniciar tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico son derivados a CO. El método más utilizado en nuestro país para evaluar la función ventricular es el ecocardiograma bidimensional, los biomarcadores son poco utilizados.

**Palabras claves:** Cardio-Oncología - Instituciones - Servicios - Cardiotoxicidad - Ecocardiografía - Resonancia Magnética - Biomarcadores - Prevención Primaria - Radioterapia

## ABSTRACT

**Background:** Cardio-oncology (CO) is a new discipline that generates new work areas within the institutions. We ignore how many CO teams exist in our country, their structure and how patients are managed.

**Objectives:** Our primary objective is to report how many CO centers exist in our country, and how many of them work according to the recommendations of guidelines and consensus statements. We also want to define the specialty and specific training of the physicians involved, determine if they perform risk assessment before cancer treatment, establish the method used to assess ventricular function and how biomarkers are used.

**Methods:** The OBELISCO registry is a national, multicenter, cross-sectional, descriptive and prospective registry including 51 general hospitals, cancer centers and institutions specialized in cardiology with CO work groups or services.

**Results:** Of the 51 centers, 47.1% were public hospitals and 52.9% were private centers. Most centers were in the Autonomous City of Buenos Aires (49%) and in the Province of Buenos Aires and the rest were distributed throughout the country. Of 47 centers, 48.9% considered that their institution had CO services complying with the recommendations of international guidelines and of the consensus statement of the Argentine Society of Cardiology. Global cardio-oncological or cardiovascular risk assessment is always performed in 27.7% of the centers before starting treatment. Patients who will start potentially

cardiotoxic treatment are always referred to cardiology in 35.3% of the centers and are sometimes referred to cardiology in 47.1%. Baseline echocardiography is performed in all the patients before starting treatment in 43.1% of the centers and only in some patients in 56.9%. During follow-up, echocardiography is indicated according to the treatment schedule used in 64.7% and according to the patients' outcome in the rest of the centers. All the centers evaluate left ventricular ejection fraction with echocardiography, and 68.1% use two-dimensional echocardiography. Global longitudinal systolic strain is used in 63.8% of the centers. Only 47.1% order cardiac magnetic resonance imaging in some patients, and 35.3% indicate cardiac computed tomography scan. Biomarkers are used in only 7.8% of the centers. Primary prevention with neurohormonal antagonist drugs is always indicated in 5.9% of the centers. Dexrazoxane is used in only 5.9% and liposomal anthracycline in 74.5%. If cardiotoxicity develops, 76.5% indicate cardioprotection, 41% discontinue chemotherapy and 47% modify cancer treatment.

**Conclusions:** This is the first national CO registry. It provides information and a current outlook of the status of this subspecialty in our country. Almost 50% of the centers considered to be functioning in line with guidelines and consensus statements. Only one third of the patients who will initiate cancer treatment with potentially cardiotoxic drugs are referred to CO. Two-dimensional echocardiography is the method most used in our country to evaluate ventricular function; biomarkers are scarcely used.

**Key words:** Cardio-oncology - Institutions - Services - Cardiotoxicity - Echocardiography - Magnetic Resonance Imaging - Biomarkers - Primary prevention, radiotherapy

## INTRODUCCIÓN

Pocas áreas de la medicina han experimentado un crecimiento tan intenso en solo algunos años como la cardio-oncología (CO). La mayor sobrevida de los pacientes ha generado creciente demanda de médicos entrenados e instituciones adecuadas para responder a una población que enfrenta una enfermedad que se irá cronificando, y al mismo tiempo convivirá con efectos adversos. A su vez la naturaleza colaborativa entre diferentes especialidades nos obliga a saber en qué punto de la curva de crecimiento nos encontramos en nuestro país y a producir información propia y relevante.

La disfunción cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer (DCV-RTC) inducida por drogas y/o radioterapia, llamada comúnmente cardiotoxicidad, representa una de las complicaciones más temidas del tratamiento del cáncer. Ella depende de tres factores: el perfil de riesgo global cardio-oncológico, el tipo de cáncer y la terapia planificada. (1-11)

El perfil de riesgo global o cardio-oncológico engloba edad, factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), enfermedad cardiovascular preexistente, quimioterapia potencialmente cardiotóxica previa y antecedentes de irradiación (particularmente en la juventud, radioterapia que incluya al corazón en el campo irradiado, altas dosis, protección inadecuada, asociación de radioterapia y antraciclinas, etc.). (9, 12-20)

El tipo de cáncer se vincula con una afectación cardiovascular variable; los eventos embólicos son más frecuentes en pacientes con cáncer de páncreas, los tumores intramiocárdicos suelen ser el sustrato de arritmias; las metástasis cardíacas provenientes de cáncer de pulmón, mama, renal, etc., pueden generar disfunciones valvulares (obstrucciones, insuficiencias) y compromiso vascular (obstrucción de venas cavas y/o venas pulmonares). (9-12)

Finalmente, el esquema de quimioterapia/radioterapia planificada influye en el riesgo de cardiotoxicidad dependiendo de las drogas utilizadas: el tipo, la dosis planificada/acumulada, la vía de administración y/o la combinación con otras drogas antineoplásicas. (13-15)

Las posiciones de las diferentes sociedades científicas, las guías de la Sociedad Europea de Oncología

Médica (ESMO) y Sociedad Americana de Clínica Oncológica (ASCO) y las recientes guías europeas de Cardio-Oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) proponen la realización de “una evaluación del riesgo cardio oncológico global y estandarizado”, monitorear los tratamientos potencialmente cardiotoxicos (evitando interrupciones innecesarias de la quimioterapia/radioterapia y reduciendo el riesgo de las complicaciones CV) y realizar un adecuado seguimiento. (9-12)

En diversas publicaciones se ha reportado un aumento del riesgo de eventos CV en poblaciones con inadecuada o ausente estratificación de riesgo previo a un tratamiento potencialmente cardiotoxic, control sub-óptimo de los FRCV durante las diversas terapias oncológicas, detección tardía de DCV-RTC (disfunción ventricular, hipertensión arterial, miocarditis, hipertensión pulmonar, arritmias, enfermedad coronaria, etc.) y seguimiento inadecuado de poblaciones que recibieron terapias potencialmente cardiotoxicas (radioterapia, quimioterapia o ambas). (1,2,12,16-19)

Se desconoce la tasa real de evaluación cardiológica previa al tratamiento oncológico en diferentes países. Además, más de la mitad de los pacientes oncológicos con enfermedad cardiovascular no recibe un tratamiento óptimo de su enfermedad, ni control de sus factores de riesgo al momento del inicio del tratamiento oncológico. Muchos de ellos jamás son derivados a cardiología, a pesar de su riesgo cardiovascular o de encontrarse en un plan de tratamiento potencialmente cardiotoxic.

Por otro lado, existe una gran disparidad en relación con el uso de métodos complementarios para la evaluación cardiovascular durante la terapia oncológica (ecocardiografía, medicina nuclear y resonancia cardíaca, biomarcadores: troponinas, BNP, dímero D, etc.). (20-28)

Lo detallado previamente remarca la importancia del monitoreo adecuado de la población oncológica antes, durante y después de cada tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha no contamos con datos sobre la estructura y funcionamiento de los servicios de CO en nuestro medio, por lo que desconocemos cómo se maneja a los pacientes oncológicos en cada institución. Es por ello que nos sentimos motivados, desde el Con-

sejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología, a realizar este estudio, para conocer algunos aspectos sobre la modalidad de trabajo de diversos centros de nuestro país que refieren tener servicios o grupos de trabajo de CO.

Nuestro objetivo primario es reportar cuántos centros de CO existen en nuestro país, y de ellos cuantos trabajan de acuerdo a la estructura y función que recomiendan las guías y consensos. Secundariamente queremos conocer la especialidad y formación específica de los médicos que los integran, determinar si se realiza evaluación de riesgo previo al inicio del tratamiento oncológico, determinar por qué método se evalúa la función ventricular y establecer cómo se utilizan los biomarcadores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El registro OBELISCO es un registro nacional, multicéntrico, transversal, descriptivo y prospectivo, que surgió en el Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología, durante los meses de septiembre y octubre de 2022. Los quince miembros del comité ejecutivo del Consejo contactaron a médicos (cardiólogos, oncólogos o hematólogos) de 168 centros médicos de diversas provincias argentinas (Hospitales, Institutos, Sanatorios, Clínicas, etc. del ámbito público y privado, especializados en cardiología, oncología y/o polivalentes). Se encuestaron únicamente a aquellas instituciones que referían poseer un servicio o grupo de trabajo de CO. La encuesta incluyó 30 (treinta) preguntas estructuradas (ver apéndice suplementario). Los datos obtenidos fueron cargados en un cuestionario electrónico diseñado para el estudio en la plataforma REDcap (Research Electronic Data Capture)

Se excluyeron centros que asistían a menos de 50 pacientes oncológicos por mes, y aquellos que reportaron ausencia de áreas de trabajo en CO.

## Consideraciones éticas

El registro fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología. Por tratarse de un estudio, el cual es una encuesta que no involucra a pacientes y en el cual los datos de los encuestados y de sus instituciones se conservarán de forma anónima, no aplica la obtención de consentimiento informado, de acuerdo a las normas nacionales e internacionales de investigación en seres humanos.

## Análisis estadístico

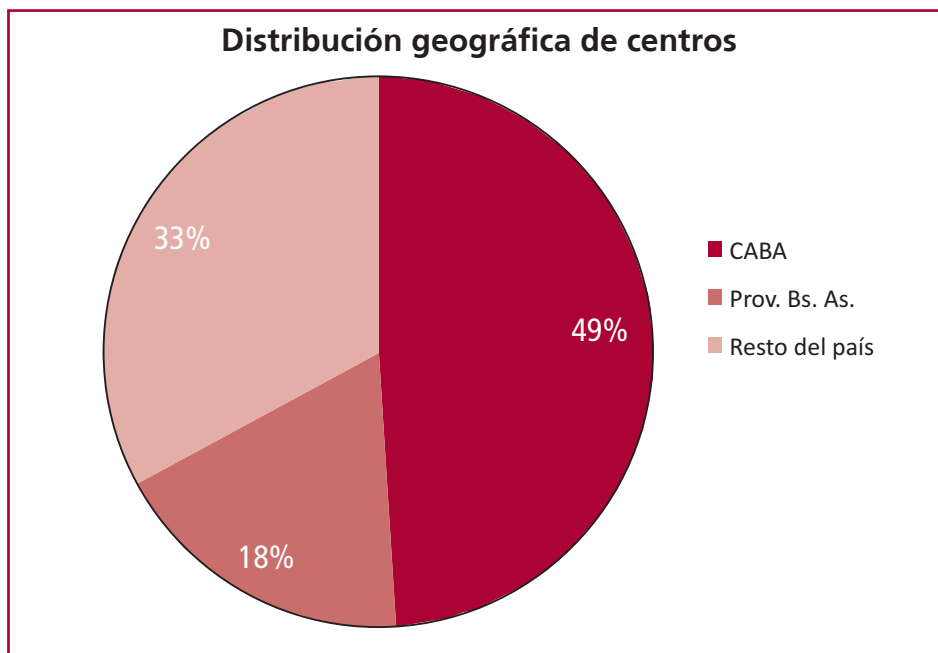
Las variables de tipo cuantitativas se reportan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil 25-75 (RIC 25-75) de acuerdo con su distribución y en las comparaciones se utiliza la prueba que corresponde según la naturaleza de distribución. Las variables categóricas se reportan como porcentajes y se aplica test de Chi<sup>2</sup> o test de Fisher según corresponda.

## RESULTADOS

Sobre 168 instituciones médicas de nuestro país consultadas, 51 informaron que su centro trataba habitualmente con pacientes cardio oncológicos. Los que respondieron la encuesta fueron cardiólogos en el 84,3% de los casos (n = 43), oncólogos en el 13,7% (n = 7) y hematólogos en el 2% (n = 1). Los centros pertenecían al ámbito público (24, el 47,1%) y al privado en el restante (27, el 52,9%). En la mayoría se hallaban ubicados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (49%, 25 centros) en la Provincia de Buenos Aires (17,6%, 9 centros) en tanto que el resto del país comprendía al 33,4% restante (Figura 1).

El 88,2% (n = 45) eran hospitales o clínicas de atención general, el 7,8% (n = 4) instituciones cardiológicas y el resto oncológicas. El 49% de las instituciones (n = 25) tenía más de 15 cardiólogos, el 13,7% (n = 7)

Fig. 1. Distribución de los centros



entre 11 y 15, el 9,8% (n = 5) entre 6 y 10 y el 19,6% (n = 10) entre 1 y 5. La distribución de oncólogos y hematólogos fue la siguiente: más de 15 oncólogos y/o hematólogos el 13,7%, entre 11-15 el 7,8%, entre 6-10 el 27,5%, entre 1-5 el 35,3%, en tanto que un 7,8% de las instituciones encuestadas carecían de dichas especialidades.

Sobre 47 centros, el 48,9% (n = 23) consideró que su institución poseía un servicio de CO en acuerdo con las recomendaciones efectuadas por las Guías Internacionales y el Consenso de la Sociedad Argentina de cardiología. El 63,8% (n = 30) reconoció que los profesionales realizan cursos y actividades científicas vinculadas a la CO, pero solo un 29,8% (n = 14) admitió participar de ateneos y comité de tumores en conjunto con los oncólogos.

En 13 centros (27,7%) se realiza siempre una estratificación de riesgo global cardio oncológico o cardiovascular antes de iniciar el tratamiento, pero en 25 (53,2%) solo ocasionalmente, en 6 (12,8%) casi nunca y en 3 (6,4%) nunca. En consonancia con estos datos, 18 centros (35,3%) derivan siempre a cardiología a los pacientes que van a iniciar un tratamiento potencialmente cardiotóxico, 24 (47,1%) solo ocasionalmente, 5 (9,8%) casi nunca, y 4 (7,8%) nunca. Dicha derivación se realiza como consecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en el 8,9% (n = 4) de los casos, de los antecedentes cardiovasculares en el 26,7% (n = 12), de los antecedentes oncológicos en el 2% (n = 1) y del esquema terapéutico planificado en el 55,6% (n = 25).

En la Tabla 1 podemos ver los tumores que con mayor frecuencia se siguen en las instituciones.

### Diagnóstico

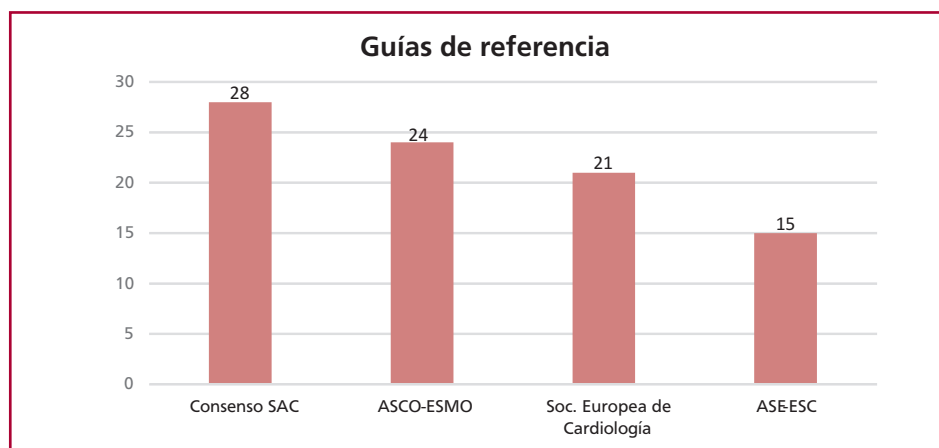
En 22 centros (43,1%) se evalúa la función ventricular mediante ecocardiografía antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes, pero en 29 (56,9%) solo en algunos. Durante el seguimiento el ecocardiograma se indica de acuerdo con el esquema utilizado en el 64,7%

(n = 33) y en el resto (35,3%, 18) según su evolución. El 72,5% (n = 37) realiza la evaluación y el monitoreo cardiológico según las guías y recomendaciones de las sociedades científicas, el 5,9% (n = 3) según protocolos institucionales y el 21,6% (n = 11) de acuerdo con el criterio de cada profesional. Las recomendaciones más seguidas son las del Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología (n = 28, el 75,7%), de las Sociedades Americana o Europea de Oncología (24, el 64,9%), de la Sociedad Europea de Cardiología (21, el 56,8%) y de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (15, el 40,5%). Figura 2

Todos los centros evalúan la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía. El 68,1% (n = 32) mediante ecocardiografía bidimensional, el 12,8% (n = 6) tridimensional, el 19,1% (n = 9) con ambos métodos. En 30 centros (63,8%) se utiliza el análisis de la deformación longitudinal sistólica global. Solo el 47,1% (n = 24) deriva algunos pacientes a reso-

**Tabla 1.** Tumores más frecuentes

| Localización tumoral | n  |
|----------------------|----|
| Mama                 | 49 |
| Leucemias-Linfomas   | 35 |
| Colon                | 33 |
| Renal                | 31 |
| Pulmón               | 30 |
| Próstata             | 25 |
| Cervix               | 20 |
| Páncreas             | 18 |
| Melanoma             | 18 |
| Gástrico             | 15 |
| Sarcomas             | 12 |
| Otros                | 5  |



**Fig. 2.** SAC: Sociedad Argentina de Cardiología  
ASCO: Sociedad Americana de Clínica Oncológica  
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica  
ASE: Sociedad Americana de Ecocardiografía  
ESC: Sociedad Europea de Cardiología

nancia cardíaca, el resto no deriva a ninguno. En el caso de la tomografía computada cardíaca se deriva a algunos o a ninguno en el 35,3% y 64,7% respectivamente.

En referencia al uso de biomarcadores, solo 4 centros (7,8%) monitorean a todos los pacientes; 29 (56,9%) solo a algunos y 17 (33,3%) a ninguno. La troponina es el biomarcador más utilizado (70%).

### Tratamiento quimioterápico

En la Tabla 2 podemos ver los tratamientos oncológicos más indicados.

El 5,9% (n = 3) indica siempre prevención primaria de la cardiotoxicidad con antagonistas neurohormonales; el 39,2% (n = 20) casi siempre, el 35,3% (n = 18) nunca y el 17,6% (n=9) no lo sabe. El dexrazoxano es utilizado solo en el 5,9% (n= 3) de los centros. La antraciclina liposomal en cambio en el 74,5% (n = 38); los centros que no la utilizan esgrimen como motivos los costos (30,8%), la falta de cobertura de salud (23,1%), o la falta de indicación (46,2%).

Frente a la aparición de cardiotoxicidad, 39 centros (76,5%) refieren iniciar tratamiento cardioprotector. El 41% (n = 21) suspende la quimioterapia, el 47% (n = 24) la modifica, el 76% (n = 39) toma su decisión en base a los criterios oncológicos y el 4% (n = 2) continua con el mismo esquema hasta finalizar el tratamiento

### Radioterapia

Solo 11 instituciones (21,6%) tienen radioterapia. Los pacientes acceden a radioterapia tridimensional en el 81,8% de los casos, a radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el 45% y a cobaltoterapia en el 18% (2). En caso de requerir radioterapia de alta precisión el 39% (n = 20) deriva sus pacientes a centros que la administren, el 49% depende de la cobertura social y el 12% no lo hace. El seguimiento de los pacientes tratados con radioterapia en tórax, cuello o abdomen y pelvis se realiza siempre en el 36%, en ocasiones en el 36% y casi nunca o nunca en el 28%.

**Tabla 2.** Tratamientos oncológicos

| Tratamiento                 | n  |
|-----------------------------|----|
| Antraciclina                | 50 |
| Inhibidor de tirosin kinasa | 46 |
| Antiangiogénicos            | 45 |
| Taxanos                     | 44 |
| AntiHer2                    | 44 |
| Hormonoterapia              | 41 |
| Inmunoterapia               | 39 |
| Inhibidores de proteosoma   | 26 |
| Inhibidor RAF-MEK           | 26 |

### DISCUSIÓN

Presentamos aquí el primer registro nacional de CO, que nos brinda información y un panorama actual del estado en que se encuentra esta subespecialidad en nuestro país. Al mismo tiempo no hemos encontrado en nuestra búsqueda bibliográfica registros de este tipo, en donde el objetivo sea perfilar los centros y su forma de trabajo, en las principales publicaciones del mundo indexadas.

Al evaluar el estado actual de los servicios de CO y sus prácticas habituales encontramos que un total de 51 centros se consideran trabajando orgánicamente en CO, con diferentes niveles de complejidad y organización. Sin embargo, solo el 49% considera que su organización se ajusta a las recomendaciones efectuadas por las guías y consensos. Como en tantos otros aspectos, no solo sanitarios, existe una fuerte concentración de centros en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la Provincia de Buenos Aires (Tabla 1), con solo un 18% de centros en el resto del país para tratar a una población de 26.376.018 del total de 47.327.407 habitantes que tiene nuestro país según estadísticas del censo 2022. (28)

La proporción de centros públicos versus seguridad social y privados es bastante pareja (47,1 vs 52,9%), aun cuando solo el 37% de nuestra población se atiende en instituciones públicas nacionales, provinciales y municipales en tanto que el 51% lo hace en el sector de seguridad social y el 12% en instituciones privadas. (29) Cabe aclarar que una parte del subsector de seguridad social recurre con frecuencia a la atención en establecimientos del subsector público.

Existe una abrumadora mayoría de servicios de CO en instituciones de atención general, siendo muy pocos los centros especializados oncológicos. Aun cuando estos centros altamente especializados en oncología pueden constituir la cúspide del manejo de dichos pacientes, la gran mayoría de tratamientos de cáncer y seguimiento de sobrevivientes, se lleva a cabo en las instituciones generales, en los cuales el volumen de pacientes es esperablemente más bajo, lo cual enlentece la curva de aprendizaje de los profesionales y puede llevar a una menor detección de complicaciones.

En cuanto a la distribución de profesionales, la mayoría de los centros tienen muchos más cardiólogos que oncólogos y hematólogos. Si bien una gran mayoría realiza actividades científicas y cursos de CO, solo un 29,8% participa de ateneos y comité de tumores en conjunto con los oncólogos, una actividad que consideramos de fundamental importancia, no solo para el mejor manejo conjunto de los pacientes sino también para la consolidación de grupos médicos de trabajo.

Siendo la prevención de las complicaciones cardiovasculares uno de los aspectos fundamentales de la CO, sorprende que solo un 27,7% realiza una estratificación de riesgo global antes de iniciar tratamiento en todos los pacientes, mientras que el resto varía desde ocasionalmente a nunca. La indicación de la consulta preventiva surge en la mayoría de los casos del esquema

terapéutico planificado (55,6%) y de los antecedentes cardiovasculares (26,7%).

La distribución de tumores seguidos en las instituciones se halla dentro de lo habitual (Tabla 2) siendo el cáncer de mama, los hematológicos y el de colon los que encabezan la estadística. (30)

### Diagnóstico y seguimiento

La fracción de eyección mediante ecocardiografía bidimensional es la técnica más utilizada para la evaluación de la función ventricular, la deformación longitudinal global sistólica también es ampliamente utilizada, seguidos de la resonancia cardiaca y la tomografía computada. Como podemos apreciar un enfoque multimodales escalonado, a pesar de las dificultades de acceso a la salud de gran parte de la población, se va imponiendo en nuestro país, en consonancia con las prácticas internacionales. (31).

A pesar de la creciente utilidad de los biomarcadores, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, vemos una muy escasa utilización de los mismos en nuestro relevamiento, 7,8%. (15, 32) La troponina fue el más utilizado, pero debería propiciarse un uso más amplio en un futuro.

Solo el 43,1% evalúan la función ventricular antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes. Iniciado el seguimiento la gran mayoría (72,5%) realiza el monitoreo siguiendo las guías de las sociedades científicas. El Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología (9) es el más seguido (75,7%).

### Tratamiento

Dentro del tratamiento oncológico las antraciclinas siguen siendo ampliamente utilizadas, y se han agregado todos los tratamientos que en los últimos años han mejorado la sobrevida y la sobrevida libre de enfermedad como los inhibidores de las quinasas celulares, anticuerpos Her2, antiangiogénico, inhibidores de los proteosomas, inmunoterapia y otros. Todo esto en consonancia con las normas de tratamiento, pero con reconocidos efectos adversos cardiovasculares. (33)

La prevención primaria para evitar el remodelado, mediante antagonistas neurohormonales es utilizada en una importante porción de la población, al igual que la antraciclina liposomal; en cambio el dexrazoxano es escasamente utilizado, por debajo de las propuestas actuales. (34) De nuevo aquí las limitaciones de cobertura de salud son el factor primordial.

Frente a la aparición de cardiotoxicidad, si bien la gran mayoría inicia el tratamiento cardioprotector, casi un cuarto de los centros no lo hace, lo cual indica una falla en el sistema de tratamiento. Para la gran mayoría, la aparición de cardiotoxicidad provoca la suspensión o la modificación del tratamiento quimioterápico, la mayoría de las veces en base a criterios oncológicos (76%).

### Radioterapia

En los 11 centros relevados, la mayoría de los pacientes accede a radioterapia tridimensional y a IMRT. Sin embargo, encontramos que un 18% sigue recibiendo cobaltoterapia. En un relevamiento de centros europeos de 2014, solo el 3% (77) de los centros seguían utilizando dicha modalidad, distribuidos en 27 países de bajos ingresos de Europa del este y sur. Existe una clara relación entre el ingreso per cápita y la disponibilidad y calidad del equipamiento para radioterapia. (35)

### LIMITACIONES

El registro se llevó a cabo contactando profesionales pertenecientes a instituciones médicas, incluidos en la base de los participantes habituales de las actividades cardio oncológicas de nuestro país. Si bien creemos haber incluido a la inmensa mayoría de instituciones, pueden haber quedado algunas que no hayan sido incorporadas o hayan declinado participar.

### CONCLUSIONES

Desde la publicación del primer Consenso de Cardio Oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología en 2013, momento en el cual nos reunimos por primera vez cardiólogos, oncólogos, hematólogos y radioterapeutas para comenzar a trabajar juntos, hasta el día de hoy, la cardio oncología ha experimentado un notable crecimiento en nuestro país y en el mundo. Nuestra publicación refleja este crecimiento, aporta información de alto valor sobre el momento actual, señala los éxitos logrados en el diagnóstico y tratamiento y expone con claridad las áreas en las cuales aún debemos seguir trabajando para mejorar la educación, difundir las mejores prácticas e intervenir para lograr mejores y más eficientes instituciones de salud públicas y privadas.

### 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/Material suplementario).

### Agradecimientos

Deseamos expresar nuestra gratitud hacia las siguientes personas que colaboraron desinteresadamente en nuestro registro. Ellos son los Dres. Heraldo Imperio, Yanina Castillo Costa, Ruth Henquin, Gustavo Calderón y las secretarías de la SAC Paola Morara y Liliana Capdevila.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lax J, Palacios K, Servienti P. Manual de Cardio-oncología. De los Casos Clínicos a las decisiones. 1a ed. -Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Cardiología, 2021. Libro digital, EPUB. Archivo Digital: descarga y online. ISBN 978-987-47674-5-5
2. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D,

- et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280-99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the CardioOncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
  4. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:895-9. <https://doi.org/10.1002/ccd.26375>
  5. Al-Hawwas M, Tsitlakidou D, Gupta N, Iliescu C, Cilingeroglu M, Marmagkiolis K, et al. Acute Coronary Syndrome Management in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep* 2018;20:78. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0724-8>
  6. Banasiak W, Zymliński R, Undas A. Optimal management of cancer patients with acute coronary syndrome. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:244253. <https://doi.org/10.20452/pamw.4254>
  7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
  8. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
  9. Área de Normas y Consensos. Consenso de Cardio-Oncología. *Rev Arg Cardiol* 2019; 87; 5:1-88. SAC. <https://www.sac.org.ar/consenso/consenso-de-cardio-oncologia/>
  10. López-Fernández T, Martín García A, Beltrán A, Montero LA, García Sanz R, Mazón Ramos P, y col. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:474-86. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>
  11. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol* 2016;32:831-41. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.078>
  12. Armenian SH, Lacchetti c, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1-23 In: Cancer and Cardiovascular Disease. Syed Wamique Yusuf and Jose Banchs Editors. Springer Editorial. ISBN 978-3-319-62086-2 ISBN 978-3-319-62088-6 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-319-62088-6>
  13. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9>
  14. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7685-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.789>
  15. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *Eur Heart J* 2022;43:4229-361.
  16. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97:2869-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
  17. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J. Clin. Oncol* 1999;17:2237-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.7.2237>
  18. Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P, Matteucci P, Ballestrero A, Da Prada G, y col. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Br J Cancer* 2006; 94:1016-20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603060>
  19. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093>
  20. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4091>
  21. Kelly H, Kimmick G, Dees EC, Collichio F, Gatti L, Sawyer L, et al. Response and cardiotoxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin/cyclophosphamide. *Clin Breast Cancer* 2006;7:237-43. <https://doi.org/10.3816/CBC.2006.n.035>
  22. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>
  23. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008;97:318-26. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0633-6>
  24. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.006>
  25. Urbanova D, Urban L, Danova K, Simkova I. Natriuretic peptides: biochemical markers of anthracycline cardiac toxicity? *Oncol Res*. 2008;17:51-8. <https://doi.org/10.3727/096504008784523621>
  26. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063-93.
  27. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
  28. [www.Indec.gov.ar](http://www.Indec.gov.ar)
  29. [www.cepal.org](http://www.cepal.org)
  30. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. *Ca Cancer J Clin* 2021;71: 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
  31. Alvarez-Cardona JA, Ray J, Carver J, Zaha V, Cheng R, Yang E, et al. Cardio-Oncology Education and Training: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2267-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.079>
  32. Riddell E, Lenihan D. The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology. *Curr Probl Cancer* 2018; 42:375-85. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.012>

33. Lenihan DJ, Fradley MG, Dent S, Brezden-Masley C, Carver J, Filho RK, et al. Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit: The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology. *JACC CardioOncol.* 2019;1:256-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.007>

34. de Baat EC, van Dalen EC, Mulder RL, Hudson MM, Ehrhardt MJ, Engels FK, et al. Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracy-

clines: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:885-94. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00239-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00239-5)

35. Grau C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Borrás JM, Coffey M, et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol.* 2014;112:155-64. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.029>

### Registro OBELISCO-SAC

Esta encuesta fue organizada por el Consejo de Cardio-oncología de la SAC. Le agradecemos su participación

#### DATOS DEL MÉDICO QUE RESPONDE LA ENCUESTA

Su institución es: \_\_\_\_\_ Especialidad: \_\_\_\_\_ Provincia/ciudad: \_\_\_\_\_

Tipo de institución: \_\_\_\_\_

|   |  |
|---|--|
| Considera que su institución posee un servicio de Cardio-oncología?<br>(De acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales y del consenso de Cardio-Oncología SAC) | <input type="radio"/> Sí<br><input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> No lo sé   |
| Los profesionales de su institución realizan curso de Cardio-Oncología o participan de actividades científicas vinculadas con esta temática?                                  | <input type="radio"/> Sí<br><input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> No lo sé   |
| Los cardiólogos participan de los ateneos/comité de tumores con los oncólogos?  | <input type="radio"/> Sí<br><input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> No lo se   |
| Realizan estratificación de riesgo global Cardio-Oncológico o cardiovascular antes de comenzar con tratamientos oncológicos   | <input type="radio"/> Nunca<br><input type="radio"/> Casi nunca<br><input type="radio"/> En ocasiones<br><input type="radio"/> Siempre   |
| Cuantos oncólogos/hematoncólogos hay aproximadamente en su institución?   | <input type="radio"/> 0<br><input type="radio"/> 1-5<br><input type="radio"/> 6-10<br><input type="radio"/> 11-15<br><input type="radio"/> más de 15   |
| Cuantos cardiólogos hay aproximadamente en su institución?  | <input type="radio"/> 0<br><input type="radio"/> 1-5<br><input type="radio"/> 6-10<br><input type="radio"/> 11-15<br><input type="radio"/> más de 15   |
| En su centro, los pacientes oncológicos son derivados a cardiología para su evaluación de un tratamiento potencialmente cardiotónico?   | <input type="radio"/> Nunca<br><input type="radio"/> Casi nunca<br><input type="radio"/> En ocasiones<br><input type="radio"/> Siempre   |
| En qué se basan para derivar o no al paciente?  | <input type="radio"/> En los factores de riesgo cardiovasculares<br><input type="radio"/> En los antecedentes cardiovasculares<br><input type="radio"/> En los antecedentes oncológicos<br><input type="radio"/> En el esquema terapéutico planificado<br><input type="radio"/> No lo sé |

|  |   |
|--|---|
| <p>Cuál/es de los siguientes tumores se siguen con más frecuencia en su centro? (puede marcar más de una)</p>                            | <input type="checkbox"/> Cáncer de mama<br><input type="checkbox"/> Cáncer de colon<br><input type="checkbox"/> Cáncer de páncreas<br><input type="checkbox"/> Cáncer gástrico<br><input type="checkbox"/> Cáncer de pulmón<br><input type="checkbox"/> Cáncer renal Leucemias/ linfomas<br><input type="checkbox"/> Sarcomas<br><input type="checkbox"/> Cáncer de próstata Melanomas<br><input type="checkbox"/> Cáncer de cuello uterino Otro  |
| <p>Se realiza radioterapia en su institución?<br/>A qué tipo de radioterapia tienen acceso? RT3D IMRT<br/>Cobaltoterapia</p>             | <input type="radio"/> Sí<br><input type="radio"/> No  |
| <p>Cuándo requieren radioterapia sus pacientes, se derivan a centros que administran RTX de alta precisión?</p>                          | <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Sí<br><input type="radio"/> Depende la cobertura social   |
| <p>En su centro realizan seguimiento de pacientes a los que se les realizó radioterapia en tórax, cuello o región abdominal/pélvica?</p> | <input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Casi nunca<br><input type="radio"/> En ocasiones <input type="radio"/> Siempre  |
| <p>Cuál/es de los siguientes tratamientos utilizan en su institución? (puede marcar más de uno)</p>                                      | <input type="checkbox"/> Antraciclinas<br><input type="checkbox"/> ITK<br><input type="checkbox"/> Antiangiogénicos (VEGF)<br><input type="checkbox"/> Hormonoterapia<br><input type="checkbox"/> Taxanos: paclitaxel<br><input type="checkbox"/> Anti Her 2<br><input type="checkbox"/> Inmunoterapia<br><input type="checkbox"/> Inhibidores de proteasoma (PIs) y drogas inmunomoduladoras (IMiDs)<br><input type="checkbox"/> Combinación de tratamiento inhibidor RAF y MEK: vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib |
| <p>En su centro con qué modalidad de imágenes evalúan la ventricular con mayor frecuencia?</p>   | <input type="radio"/> Fracción de eyección del VI Ecocardiograma función<br><input type="radio"/> Fracción de eyección del VI Medicina Nuclear<br><input type="radio"/> Fracción de eyección del VI Resonancia cardiaca<br><input type="radio"/> Otro método  |
| <p>Cuántos pacientes se realizan ecocardiograma previo al inicio del esquema para evaluar función ventricular?</p>                       | <input type="radio"/> Todos<br><input type="radio"/> Algunos<br><input type="radio"/> Ninguno   |
| <p>En el laboratorio de ecocardiografía de su institución .</p>  | <input type="radio"/> Realizan evaluación de la FEVI por eco 2D<br><input type="radio"/> Realizan evaluación de la FEVI por eco 3D<br><input type="radio"/> Utilizan eco 2D y 3D<br><input type="radio"/> Utilizan análisis del STRAIN  |
| <p>Cuántos pacientes son derivados a resonancia cardiaca para valoración de función ventricular?</p>                                     | <input type="radio"/> Todos<br><input type="radio"/> Algunos<br><input type="radio"/> Ninguno   |
| <p>Cuántos ecocardiogramas de seguimiento se realizan los pacientes oncológicos anualmente?</p>  | <input type="radio"/> 1 solo<br><input type="radio"/> Depende de la evolución<br><input type="radio"/> Depende del esquema utilizado<br><input type="radio"/> Ninguno   |

|   |   |
|---|---|
| Cuántos pacientes son derivados a TC cardiaca para valorar efectos cardiotóxicos anualmente?          | <input type="radio"/> Todos<br><input type="radio"/> Algunos<br><input type="radio"/> Ninguno   |
| Cuántos pacientes son monitoreados con biomarcadores cardíacos?                                       | <input type="radio"/> Todos<br><input type="radio"/> Algunos<br><input type="radio"/> Ninguno   |
| Qué biomarcador utiliza con más frecuencia?   | <input type="radio"/> Troponina<br><input type="radio"/> BNP-Pro BNP<br><input type="radio"/> Otros   |
| La evaluación y monitoreo cardiológico del paciente oncológico se realiza:                            | <input type="radio"/> Según las guías/recomendaciones/posición de sociedades científicas<br><input type="radio"/> Según protocolos institucionales<br><input type="radio"/> Según criterio de cada profesional<br><input type="radio"/> No sé   |
| Según que recomendaciones?  | <input type="checkbox"/> ASCO/ESMO<br><input type="checkbox"/> Consenso SAC<br><input type="checkbox"/> Sociedad Europea de Cardiología<br><input type="checkbox"/> Recomendaciones de la ASE/ESC<br><input type="checkbox"/> Otras   |
| Se indica cardioprotección en prevención primaria? (IECA/ARA II, betabloqueantes, antialdosteronicos) | <input type="radio"/> Siempre<br><input type="radio"/> Casi siempre<br><input type="radio"/> Nunca<br><input type="radio"/> No lo sé  |
| Utilizan dexrazoxane?   | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No   |
| Utilizan Antraciclina liposomales   | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No   |
| Por qué no se indica cardioprotección con antraciclina liposomales?                                   | <input type="radio"/> Por costos<br><input type="radio"/> No se indican en mi centro<br><input type="radio"/> Por falta de cobertura<br><input type="radio"/> Por intolerancia<br><input type="radio"/> No tiene indicación en los casos que vemos habitualmente  |
| Qué conducta toman en su centro frente a un caso de cardiotoxicidad? (Puede marcar más de una)        | <input type="checkbox"/> Suspensión de QMT<br><input type="checkbox"/> Modificación de QMT<br><input type="checkbox"/> Continuar con igual esquema hasta su finalización<br><input type="checkbox"/> Tratamiento cardioprotector<br><input type="checkbox"/> Depende del status oncológico<br><input type="checkbox"/> Otra |
| Cuál es la frecuencia de monitoreo de sus pacientes?  | <input type="radio"/> Trimestral<br><input type="radio"/> Basal y al finalizar el tratamiento<br><input type="radio"/> Solo si presenta complicaciones<br><input type="radio"/> Depende del esquema que recibe el paciente<br><input type="radio"/> No lo sé  |

# Prolapso de válvula mitral maligno familiar

## *Heritable Malignant Mitral Valve Prolapse*

GUILLERMO JAIMOVICH, SEBASTIAN MALDONADO

### INTRODUCCIÓN

El prolapso de la válvula mitral (PVM) está actualmente definido por la excursión sistólica en algún segmento de sus valvas >2 mm del plano del anillo valvular, y afecta a un 2,4% de la población general. (1) Puede obedecer a dos alteraciones estructurales diferentes a pesar de que en la mayoría de las publicaciones no se haga distinción entre ellas: degeneración mixomatosa (enfermedad de Barlow) y déficit fibroelástico. (2) La primera tiene un tiempo de evolución mucho más lento e insidioso a lo largo de décadas, mientras que la segunda tiene una aparición más tardía, generalmente luego de la sexta o séptima décadas, pero con una evolución clínica más rápida.

Además de las complicaciones mecánicas, rotura de cuerdas y sobrecarga de volumen de cavidades producida por el efecto meramente valvular, el PVM puede vincularse a arritmia ventricular compleja y muerte súbita (MS). Este cuadro fue descrito desde hace varias décadas, pero aún falta identificar a qué espectro de patología valvular se vincula y a qué mecanismo fisiopatológico se puede adjudicar.

### Caso clínico

Se describe a continuación un caso clínico familiar, especificando los hallazgos positivos resumidos en la Tabla 1 para facilitar su comprensión. La edad mencionada es la de la primera consulta. La familia está conformada por padre (P), madre (M), y los siguientes hijos: mayor (H1) de sexo femenino, segundo hijo (H2), de sexo masculino, y tercera y cuarta (H3 y H4) gemelas bi-vitelinas, ambas de sexo femenino. La afección mitral se presentó en el padre y en todos sus hijos.

Dentro del seguimiento anual, H2 sufrió evento de MS. Se estudió al resto del grupo familiar y se colocó cardio-desfibrilador implantable (CDI) a H3 y H4. H1 quedó sin colocación de dispositivo por decisión personal. Luego de 6 meses de colocado el CDI, H3 presentó fibrilación ventricular abortada por 2 descargas del CDI.

Gracias a un programa gratuito destinado a Latinoamérica por parte de una empresa de diagnóstico genético, se realizó un estudio a todos los miembros de la familia aún con vida sobre 100 genes objetivo dentro de un panel asociados a arritmia y muerte súbita. Se realizó secuenciación de dichos genes por *next generation sequencing* con método de *Illumina*. Se describen los resultados en la Tabla 2. No se observaron variantes patológicas. Se observó en la madre la presencia de 2 variantes de significado incierto, una de ellas es sin-sentido en el gen de TRPM4, esta última heredada por H3. A su vez,

las 3 hijas presentan una variante de significado incierto heredada del padre relacionada con el gen RBM20.

La asociación entre la arritmia ventricular y la MS en pacientes con valvulopatía mitral mixomatosa está descrita desde la década de 1960. Más allá de haberse encontrado ciertos factores vinculados, la comunidad médica aun está muy lejos de comprender por qué ocurre, cuáles son los mecanismos involucrados, y por consiguiente cómo detectar pacientes con mayor riesgo para poder hacer prevención primaria de MS.

Se han descrito varios signos asociados a PVM y MS: trastorno en la repolarización ventricular en el electrocardiograma, prolongación y dispersión del intervalo QT, fibrosis de músculos papilares o región inferolateral del ventrículo izquierdo, separación mitro-anular (*mitral annular disjunction*), y alta velocidad en el Doppler tisular de segmentos basales (signo de Pickelhaube). (3-5) No obstante los trabajos realizados en esta temática, no han separado las causas de PVM por déficit fibroelástico de la degeneración mixomatosa; y los caracteres encontrados vinculados a MS son precisamente las cualidades que habitualmente se presentan en esta última morfología. De modo que si observáramos únicamente al grupo de enfermos con PVM por degeneración mixomatosa no podríamos discriminar, en base a estos puntos, a aquellos con más riesgo dado que una gran proporción tendría varios o incluso todos estos signos, pero sólo unos pocos desarrollarían arritmias fatales.

En cuanto a la evidencia de fibrosis miocárdica en pacientes con PVM, últimamente fue cobrando mayor relevancia hasta proponerse como uno de los puntos cruciales para determinar el riesgo arrítmico en esta entidad. No obstante, no está claro a partir de cuándo en la evolución de la enfermedad surge la fibrosis, que puede ser solo un marcador tardío del estrés físico del aparato subvalvular. En la experiencia comunicada en este artículo y en contra de este postulado, se observaron eventos en dos integrantes de la familia sin evidencia de realce tardío de gadolinio (RTG) en la resonancia magnética nuclear (RMN).

Por otra parte, existen signos que hablan de un sustrato fisiopatológico determinado y relacionado con la repolarización ventricular. Esto se evidencia con las ondas T negativas predominantemente en cara inferior halladas con frecuencia en pacientes con MS o arritmia ventricular y PVM, prolongación y dispersión del intervalo QT. (3) Sería de suma utilidad observar dentro de los estudios que vinculan PVM y arritmia ventricular o MS, las cualidades del tipo morfológico valvular para un mayor entendimiento y estimación de prevalencia. Además, la incidencia de arritmia no está directamente ligada al grado de insuficiencia valvular ni sobrecarga hemodinámica, y no se resuelve con la sola corrección quirúrgica de la válvula; en ocasiones se da en edades tempranas de la vida y sin evidencia de fibrosis. Esto indica que probablemente el mecanismo arrítmico no esté ligado, al menos en parte, con la alteración funcional valvular.

**Tabla 1.** Síntesis de cuadro clínico familiar

|    | Edad | Antecedentes                  | Síntomas            | Caracteres físicos                                    | ECG   | Ecocardiograma  | Holter                | RMN                             | CDI                                    | Eventos  |
|----|------|-------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------------------|---------------------------------|--|----------|
| P  | 51   | –                             | –                   | Delgadez, pectus carinatum, hiperplasia gingival      | Sin alteraciones. QTc 390 ms.                   | PVM bi-valvar, mixomatosa, IM severa. FSVI conservada.                          | Sin arritmia          | –                               | –                                      | Suicidio |
| H1 | 19   | Plástica mitral a los 16 años | –                   | Delgadez, pectus carinatum, hiperplasia gingival      | Onda T - DII-III-aVF. QTc 390 ms.               | Valvas redundantes, plástica anular con reflujo leve residual. FSVI conservada. | Sin arritmia          | Sin RTG                         | Indicado, no aceptado por la paciente. | –        |
| H2 | 15   | –                             | –                   | Delgadez, pectus carinatum, hiperplasia gingival      | Onda T bifásica DII-III-aVF. Qtc 400ms          | PVM bi-valvar, mixomatosa, IM moderada. FSVI conservada.                        | EV 2600/día. TVNS     | Sin RTG separación mitroanular  | –                                      | MS       |
| H3 | 12   | –                             | Síncope, presíncope | Delgadez, pectus carinatum leve, hiperplasia gingival | Onda T bifásica DII-III-aVF y V1-V3. Qtc 410ms  | PVM bi-valvar, mixomatosa, IM leve-moderada. FSVI conservada.                   | EV 1600 día. TVNS     | Sin RTG, separación mitroanular | Colocado                               | FV-CVE   |
| H4 | 12   | –                             | –                   | Pectus carinatum leve.                                | Onda T bifásica DII-III-aVF y V1-V5. Qtc 410 ms | PVM bi-valvar, mixomatosa, IM leve. FSVI conservada.                            | EV 1600/día. bigemina | Sin RTG, separación mitroanular | Colocado                               | –        |

ECG: electrocardiograma, RMN: resonancia magnética nuclear, CDI: cardio-desfibrilador implantable, QTc : QT corregido FSVI: función sistólica de ventrículo izquierdo, PVM: prolapso de válvula mitral, IM: insuficiencia mitral, EV: extrasistolia ventricular, TVNS: taquicardia ventricular no sostenida, RTG: realce tardío de gadolinio, FV: fibrilación ventricular, CVE: cardioversión eléctrica, MS: muerte súbita

**Tabla 2.** Variantes halladas sobre secuenciación de 100 genes de interés en MS.

|    | CACNA1Da<br>(VUS) | CACNA1Db<br>(VUS) | TRPM4<br>(VUS) | GAAa<br>(Benigna) | GAAb<br>(Benigna) | RBM20<br>(VUS) |
|----|-------------------|-------------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| M  | X                 |                   | X              | X                 | X                 |                |
| H1 | X                 | X                 |                | X                 | X                 | X              |
| H3 | X                 | X                 | X              | X                 | X                 | X              |
| H4 |                   |                   |                | X                 | X                 | X              |

VUS: variante de significado incierto. CACNA1D: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 D. TRPM4: transient receptor potential cation channel subfamily M member 4. GAA: alpha glucosidase. RBM20: RNA-Binding motif protein 20.

Existen múltiples genes implicados en el PVM por degeneración mixomatosa, descriptos tanto en cuadros sindrómicos como en mutaciones puntuales. Se han descripto desde 1999 los loci 16p11.2p12.1 (MMVP1), 11p15.4.96 (MMVP2), 13q31.3-q32 (MMVP 3), vinculados al prolapso de válvula mitral mixomatosa de herencia autosómica dominante, y el locus X28q ligado al cromosoma X relacionado a la proteína estructural del citoesqueleto Filamina-A. (6-8) Además, se han descripto asociaciones entre degeneración mixomatosa y trisomías de los pares 13,15 y 18, y alteraciones del tejido conectivo como Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos entre otros. (7,8)

Por tanto, la alteración en la matriz extracelular no es patrimonio de las proteínas estructurales de ese medio como el colágeno, sino que también puede obedecer a mecanismos complejos de señalización extracelular y mecano transducción, por ejemplo. Alteraciones en proteínas como la Filamina A (proteína intracitoplasmática) demuestran que, por efecto transitivo, ésta puede alterar la matriz extracelular. (8) También puede plantearse la hipótesis de que una alteración estructural podría alterar la permeabilidad o la densidad de canales iónicos en el miocito y hacer más probable que ocurra una arritmia.

Hasta ahora se ha abordado la problemática del PVM y su vinculación a MS como una alteración relacionada a la válvula y al estrés miocárdico que ésta provoca. Teniendo en cuenta la gran cantidad de genes involucrados y que estos generan múltiples y muy diferentes patologías en diversos órganos o sistemas, pero que confluyen en un fenotipo mixomatoso de la válvula mitral, tal vez deberíamos redireccionarnos hacia la búsqueda de una patología arrítmica con una afección valvular concomitante e ir descubriendo cuales son las alteraciones genéticas que más se vinculan al evento arrítmico.

Esto es motivo de estudio actual en algunos grupos y esperamos que puedan arribar a una respuesta al menos parcial. Tal vez entonces podamos entender mejor por qué en una patología que afecta al 1-2% de la población general como la valvulopatía mitral mixomatosa, con una gran proporción de los pacientes que presentan fibrosis y los caracteres morfológicos descriptos, solamente una pequeña proporción presenta arritmias malignas

Posiblemente dentro de este grupo de pacientes que tienen en común un fenotipo valvular, algunas de las muy diversas alteraciones genéticas permitan reconocer precozmente a los más propensos a sufrir eventos arrítmicos complejos y MS.

## CONCLUSIONES

En este caso familiar presentado, se pone en evidencia que, probablemente existe un mecanismo de producción de arritmia que no se vincula al estrés hemodinámico por la alteración valvular, llegando a ocurrir eventos de MS aún en edad pediátrica, sin insuficiencia valvular significativa, ni evidencia de fibrosis macropática por RMN.

## 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/Material suplementario).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>
2. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010;31:1958-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq222>
3. Bekheit SG, Ali AA, Deglin SM, Jain AC. Analysis of QT interval in patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Chest* 1982;81:620-5. <https://doi.org/10.1378/chest.81.5.620>
4. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Bendetta G, Cipriani A, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *Circulation*. 2015;132:556-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291>
5. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, Shaikh A, Kalvin L, Dhala A, et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1078-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.016>
6. Delling FN, Vasani RS. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse New Insights Into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis. *Circulation* 2014;129:2158-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702>
7. Chahal AA, Bouatia-Naji N. Genetics of mitral valve prolapse and its clinical impact. *ESC E-Journals* 2019;16.
8. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart* 2018;104:978-84. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312420>

# Disyunción del anillo mitral: estado actual

## Mitral Annulus Disjunction: Current Status

MARIO VARGAS GALGANI<sup>1</sup>

Se denomina disyunción del anillo mitral (DAM) a la inserción anormal de la valva posterior de la válvula mitral fuera de la zona de la unión auriculoventricular (AV)

La valva anterior es continua con la fibrosa mitroaórtica, donde no puede haber disyunción.

El anillo posterior es fibroso cercano a los trígonos; en el resto de los segmentos es discontinuo, con zonas de infiltración grasa. Es especialmente en esas zonas en las que la inserción de la valva posterior puede ser variable y no necesariamente en la zona de la unión AV (Figura 1)

¿Por qué no es fibroso en toda su circunferencia?

Porque se contrae y cambia de forma, con incremento de su altura en sístole, lo cual facilita la coaptación y reduce el stress sobre las valvas. Esto no ocurriría si todo el anillo fuera fibroso.

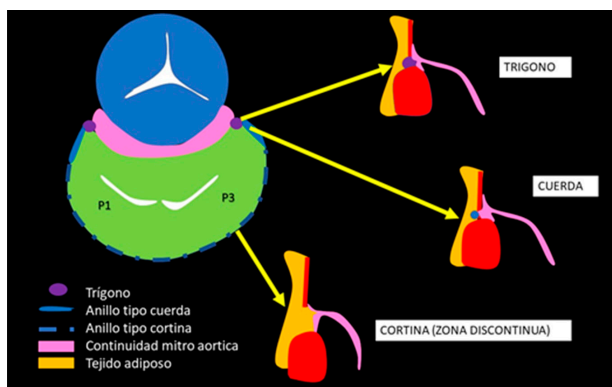
Hemle (1) en 1876 fue el primero en describir la DAM y esta particularidad del anillo. Con estupendos esquemas describió las zonas de disyunción del anillo en sujetos normales.

Angelini, (2) en un estudio de anatomía patológica describió en un grupo pequeño de sujetos normales

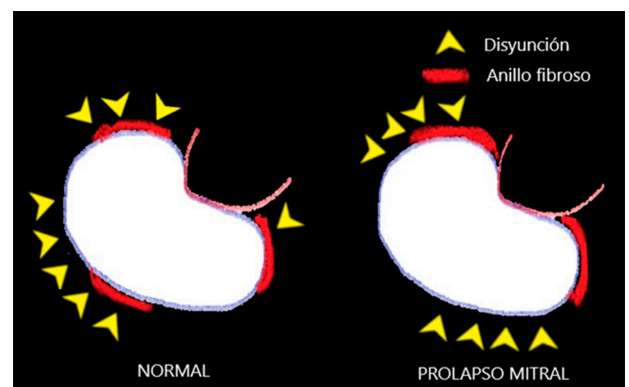
y pacientes con prolapso mitral, zonas de disyunción del anillo en una extensión muy variable en todas las piezas examinadas, dejando entrever que la DAM podría ser una variante de lo normal (Figura 2). Hay descripciones similares en el atlas de anatomía cardíaca y coronaria de Mc Alpine. (3)

Toh H y col. publicaron un estudio reciente con tomografía y cortes cada 30 grados del anillo mitral en 98 sujetos normales. Muestra que las zonas de disyunción son muy frecuentes, ocurren en un 98% de sujetos normales, con una altura de 1,5-7 mm (media de 3 mm) y en un porcentaje de la circunferencia del anillo de  $39 \pm 18\%$ . (4) Curiosamente encuentran mayor disyunción en las zonas correspondientes a los segmentos P1 y P3. (Figura 3)

Desde el primer caso descrito por Bharati (5) en 1981, ha aparecido un sinnúmero de publicaciones que asocian la DAM con arritmias graves (especialmente en pacientes con válvulas con degeneración mixomatosa, pero también sin ella), y se describe asociado el concepto de prolapso arrítmico, (6-8) lo que es incongruente con los hallazgos de anatomía patológica y tomografía que lo describen como una variedad anatómica normal.



**Fig. 1.** Disposición del anillo mitral, zonas fibrosas en la cercanía de los trígonos, en el resto del anillo zonas discontinuas con infiltración grasa pudiendo haber disyunción (modificado de European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 22, Issue 6, June 2021, Pages 623-625)



**Fig. 2.** Del estudio anatomopatológico de la Dra. Angelini, ejemplos de extensión de anillo fibroso y de zonas de disyunción en un caso normal y otro con prolapso, en todos los normales y pacientes con prolapso encontró disyunción (modificado de Br Heart J 1988; 59: 712-6)

En 2019 se conoció una revisión de la literatura que recopila 19 publicaciones. Los revisores concluyeron que la DAM está frecuentemente asociada al prolapso mitral y válvulas *floppy*; que no se sabe qué lo causa, y que hay evidencia creciente que lo asocia a muerte súbita y arritmias; pero que falta mucho por conocer y estudios mejor diseñados. (8)

Felizmente, y colocando paños fríos a la fiebre que se había desatado, Essayag y col publicaron en noviembre de 2021 (10) un estudio de seguimiento a 10 años de 595 pacientes con prolapso mitral, con o sin DAM, que muestra que si bien el grupo de DAM tuvo más eventos arrítmicos, la sobrevida a 10 años fue similar (97% en pacientes con PVM y DAM, versus 93% en pacientes con PVM aislado sin DAM). Esto confirma que los eventos de muerte arrítmica son muy inusuales, incluso si la DAM se asocia a PVM

Si la DAM es tan común en sujetos normales, ¿cómo podemos asociarla a arritmias o a un prolapso arrítmico? ¿O hay error en los conceptos?

Hasta 2022 todos los autores coincidían que la DAM se podía ver solo en sístole. Veamos 3 descripciones de diferentes autores:

Enriquez Sarano comenta que “en diástole no es posible ver la disyunción”; considera que el anillo en diástole puede estar separado, pero como está relajado no se observa la disyunción, mientras que en sístole, al contraerse el miocardio posterior, la línea de inserción se desliza y es posible ver la disyunción. (11)

Bennett y col dicen: “la DAM solo es detectable en la sístole ventricular cuando el anillo se desliza y separa del miocardio ventricular en una distancia variable, de pocos milímetros hasta 10 mm de distancia”. (9)

Finalmente Wunderlich en una revisión de 2021 (12) nos dice: “El diagnóstico de la DAM se hace en sístole y no puede ser hecho en diástole debido a que el miocardio está apropiadamente posicionado debajo del anillo mitral”

Ninguno de estos 3 conceptos explica por qué es posible ver la disyunción en la anatomía patológica donde no hay sístole. Es muy poco posible pensar que pueda haber 8 o 10 mm de tejido acortinado o encarrujado que solo se puede ver en sístole cuando el anillo va hacia el ápex

Veamos la siguiente imagen (Figura 4): es un ejemplo característico de la disyunción del anillo según la definición de que solo es posible verla en sístole. La flecha marca una zona amplia de separación entre la posible inserción de la válvula y la unión auriculoventricular.

Ahora, la imagen diastólica de este mismo paciente (Figura 5): se observa claramente que la inserción de la mitral esta separada de la unión auriculoventricular,

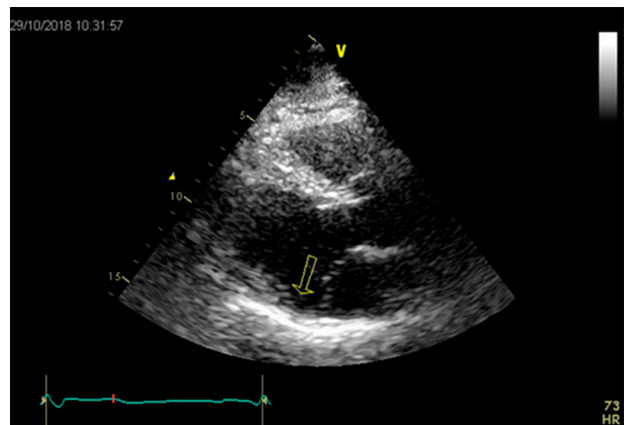


Fig. 4. Imagen paraesternal de eje largo que muestra marcada separación entre la valva posterior de la mitral y la unión auriculoventricular en un paciente con prolapso de la válvula mitral

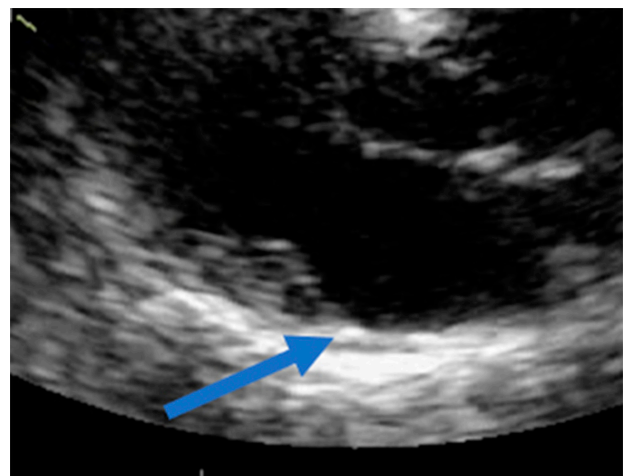


Fig. 5. Imagen diastólica del paciente de la figura 2 que demuestra que la inserción de la valva posterior es en la pared atrial demostrando la zona de la disyunción en diástole

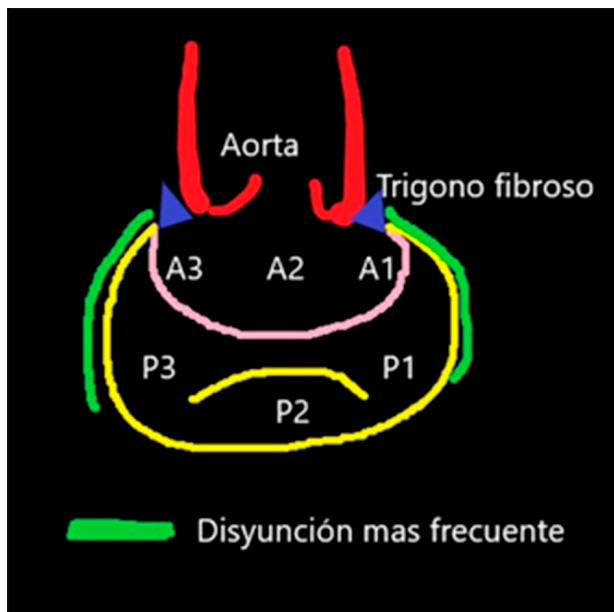


Fig. 3. Del estudio de To H. y col, las zonas de mayor frecuencia de disyunción se encontraron en las zonas de los segmentos P1 y P3

lo que demuestra que sí es posible ver la disyunción del anillo en diástole

El Dr. Faletra, (13) al estudiar pacientes con prolapso mitral con resonancia magnética cardíaca describe 2 fenotipos:

La **disyunción real**, en la que es posible observar la inserción anormal en diástole como en el paciente de la figura 5 (esquemas C y D de la Figura 6)

La **seudo disyunción**, en que solo es posible ver el espacio de disyunción en sístole y que solo representaría prolapsos marcados con adherencia de la valva posterior sobre la pared atrial, creando el aspecto de disyunción importante (Figura 6, esquemas A y B)

Lamentablemente el Dr. Faletra no explicita cuán frecuente es cada tipo; solo nos dice que las disyunciones reales son minoría. Al momento es difícil estimar cuantas de las disyunciones son reales y cuantas son seudo disyunción.

Mantegazza y cols. publican en 2020 (14) un estudio de evaluación multimodal de DAM en pacientes con prolapso mitral con eco transtorácico, transesofágico y resonancia magnética. Usan el mismo criterio de eva-

luación de la disyunción en sístole. De 131 pacientes, 55 presentan disyunción por resonancia; de estos, en 22 es posible observar la disyunción en diástole (40% de los casos), contradiciendo nuevamente el concepto de que a la disyunción solo es posible verla en sístole. No discuten la implicancia de observarlo en diástole

Los trabajos que se publican este año siguen utilizando este criterio de imagen en sístole para determinar la presencia de disyunción.

Essayag y cols han publicado este año otro estudio (15) en pacientes con prolapso e insuficiencia mitral grave que van a cirugía valvular, con eco transtorácico y transesofágico tridimensional. Utilizan el criterio de DAM sistólica. Encuentran DAM en 27/61 pacientes (44%); solo en 4 describen la disyunción en diástole (casi 15%); no discuten este hallazgo. Encuentran además prolapsos más profundos y anillos mitrales con mayor área y diámetro en este grupo. A diferencia de Faletra persisten con el concepto de deslizamiento del anillo en sístole como causa de la disyunción.

¿Por qué los pacientes descritos en series previas como disyunción tienen más eventos arrítmicos?

Primero, porque son prolapsos más graves; en segundo lugar, por la marcada alteración que se produce en la función del anillo valvular, con anillos más grandes, con menor cambio de su área y con menor altura, que crea gran tensión sobre el aparato subvalvular y fibrosis de los músculos papilares y la pared posterior. (16)

Un resumen de lo conocido se presenta en la Tabla 1.

En conclusión, al momento actual:

Sabemos que la disyunción del anillo es muy común en pacientes normales, producto de la anatomía misma del anillo que es muy discontinuo en su segmento posterior.

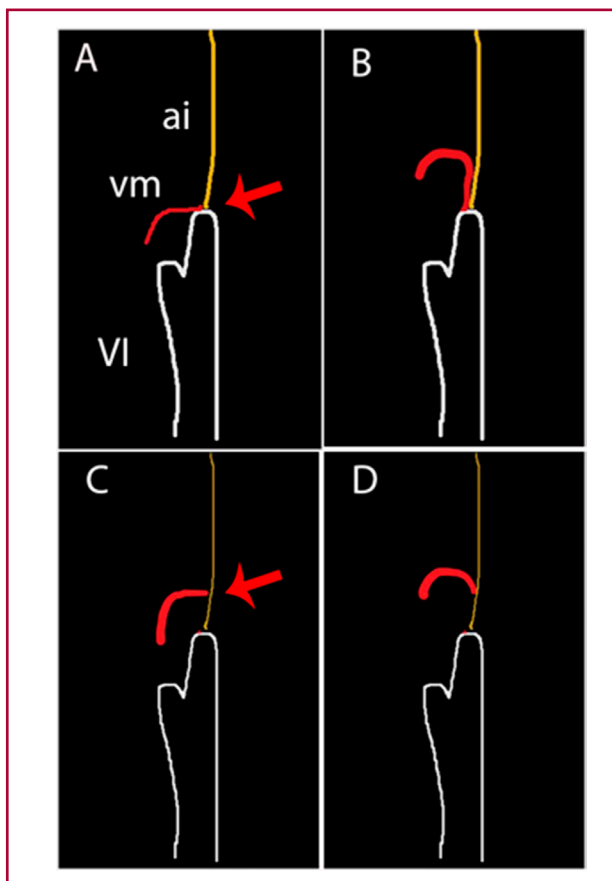
Existen dos fenotipos: la disyunción real en que se observa en diástole y sístole la inserción anormal, y la seudo disyunción en que se observa solo en sístole y que se asocia a más arritmias, pero a similar mortalidad a 10 años.

Solo hay dos trabajos que describen la disyunción real con una incidencia de 15-40% de todas las disyunciones descritas con el criterio sistólico.

Se desconoce la implicancia clínica de la disyunción real.

La disyunción del anillo (usando el criterio sistólico) en pacientes con prolapso se asocia a anillos más grandes con mayores diámetros, con prolapsos más profundos que crean más tensión sobre el aparato valvular y subvalvular, lo que explicaría la mayor incidencia de ventos arrítmicos en este grupo.

Se necesitan nuevos estudios para determinar la implicancia clínica de la disyunción real en pacientes con o sin prolapso mitral. Lo publicado hasta hoy parece corresponder en la mayoría de los casos a seudodisyunción, que serían prolapsos muy graves y que han creado mucha confusión sobre la naturaleza mas bien benigna de la disyunción real.



**Fig. 6.** Las imágenes A y B corresponden a la descripción del fenotipo de seudodisyunción, donde la valva posterior, al prolapsar, se adosa a la pared posterior y crea la falsa imagen de disyunción, pero en diástole (A) la inserción está en la unión AV. Los esquemas C y D corresponden al fenotipo de disyunción verdadera con la inserción diastólica en la aurícula izquierda, ai: aurícula izquierda vm: válvula mitral, VI: ventrículo izquierdo

|                         | Seudo Disyunción   | Disyunción real                            |
|-------------------------|--|--|
| Etiología               | Adhesión de la valva posterior a la pared auricular                          | Desconocida                                |
| Frecuencia              | 60 a 85% según las pocas series existentes                                   | 15 a 40% según las pocas series existentes |
| Asociación              | Válvulas <i>floppy</i> , prolapso graves                                     | Desconocida                                |
| Efecto funcional        | Disfunción anular, tensión sobre la zona de coaptación y aparato subvalvular | Desconocida                                |
| Implicancia clínica     | Arritmias, regurgitación mitral, prolapso arrítmico                          | Desconocida                                |
| Efecto sobre mortalidad | No demostrado en series grandes  | Desconocido                                |

**Tabla 1.** Disyunción real vs Seudo disyunción

### 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/Material suplementario).

### Consideraciones éticas

No aplican

### BIBLIOGRAFÍA

- Hemle J. Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen, Vieweg 1876 P: 14-20
- Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Br Heart J* 1988;59:712-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.59.6.712>
- McAlpine WA. Heart and Coronary Arteries: Anatomical Atlas for Clinical Diagnosis, radiological investigation and Surgical treatment. Springer-Verlag, New York (1975)
- Toh H, Mori S, Izawa Y, Fujita H, Miwa K, Suzuki M, et al The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *Am Heart J* 1981;101:667-70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90235-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90235-0)
- Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *Am Heart J* 1981;101:667-70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90235-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90235-0)
- Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, Rodrigues R, Gouveia R, Silva JA, Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2010;8:53. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-8-53>
- Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B. Morphofuncional abnormalities of Mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005030. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005030>
- Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, The Mitral Annular Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;14:1600-9. Bennett S, Thamman R, Griffith T, et al. Mitral annular disjunction: A systematic review of the literature. *Echocardiography*. 2019;00:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.070>
- Bennett S, Thamman R, Griffiths T, Oxley C, Khan JN, Phan T, et al. Mitral annular disjunction: A systematic review of the literature. *Echocardiography*. 2019;36:1549-58. <https://doi.org/10.1111/echo.14437>
- Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Batista R, Yang LT, et al. The Mitral Annular Disjunction of Mitral Valve Prolapse: Presentation and Outcome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:2073-87. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.029>
- Enriquez-Sarano M. Mitral Annular Disjunction: The Forgotten Component of Myxomatous Mitral Valve Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1434-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.001>
- Wunderlich N, Yen Ho S, Flint N, Siegel R. Mixomatous Mitral Valve Disease with Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical and Functional Significance of the Coincidence. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:9. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020009>
- Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pavon AG, Ho SY. Morphology of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse- *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:176-86. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2021.09.002>
- Mantegazza V, Volpato V, Gripari P, Ghulam Ali S, Fusini L, Italiano G. Multimodality imaging assessment of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse. *Heart* 2021;107:25-32. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317330>
- Essayagh B, Mantovani F, Benfari G, Maalouf JF, Mankad S, Thapa P. Mitral Annular Disjunction of degenerative Mitral Regurgitation: Three-Dimensional Evaluation and Implications for Mitral Repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:165-75. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2021.09.004>
- Lee AP, Jin CN, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S, y col. Functional Implication of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. A Quantitative Dynamic 3D Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2017;10:1424-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.022>

# El corazón helicoidal y su implicación en la consecuente disposición anatómica espacial de sus cámaras

*The helical heart and its implication in the consequent spatial anatomical arrangement of its chambers*

JORGE TRAININI<sup>1</sup>, JORGE LOWENSTEIN<sup>2</sup>, ALEJANDRO TRAININI<sup>1,3</sup>, MARIO BERAUDO, MARIO WERNICKE<sup>4</sup>, DIEGO LOWENSTEIN HABER<sup>2</sup>, VICENTE MORA LLABATA<sup>5</sup>, FRANCESC CARRERAS COSTA<sup>6</sup>, BENJAMÍN ELENCAJW<sup>7</sup>, MARÍA ELENA BASTARRICA<sup>3</sup>

## INTRODUCCIÓN

La sola observación del corazón “in situ” en el mediastino nos revela su situación helicoidal en el espacio. Esta realidad deriva consecuentemente en conferir una nomenclatura adecuada a las cámaras cardíacas con relación a la ubicación que ostentan en su orientación tridimensional.

Clásicamente las cámaras fueron designadas como aurículas derecha e izquierda y ventrículos derecho e izquierdo. Estas referencias espaciales no sitúan en su real ubicación a dichas cámaras ni tampoco vuelven comprensible la disposición de la estructura helicoidal del corazón para cumplir con sus funciones de torsión (eyección) y detorsión (succión). (1-5)

**Ubicación anatómica espacial.** Al observar el corazón en su posición natural en el mediastino (Figura 1) fácilmente evidenciamos que la aurícula derecha corresponde a esta situación topográfica espacial. El resto de las cámaras son erróneas en su nomenclatura con relación a la disposición tridimensional que ostentan. El ventrículo derecho es ántero-derecho, casi no deja espacio en esta ubicación al ventrículo denominado izquierdo, el cual al ser desplazado por el ventrículo ántero-derecho en su rotación levógira lo lleva a una ubicación apenas izquierda, pero fundamentalmente posterior en casi todo su volumen, debiendo ser llamado en consecuencia ventrículo póstero-izquierdo. Por su parte la aurícula izquierda se halla aún más rotada hacia atrás, al punto que se ubica por detrás de la aorta ascendente, separada de esta por el llamado seno transversal de Theile y apenas emerge el extremo de su orejuela en una posición izquierda (Figura 1). Por lo tanto, debería ser mencionada como aurícula posterior. Esta situación explica claramente la rotación levógira del corazón en su conformación helicoidal.

De esta manera se debe conferir una nomenclatura coherente a las cámaras cardíacas de acuerdo con la disposición tridimensional analizada. Las mismas requieren ser denominadas desde su ubicación espacial: aurícula derecha, ventrículo ántero-derecho, ventrículo póstero-izquierdo y aurícula posterior.

Esta hélice anátomo-funcional se halla constituida, en sus cámaras ventriculares, (6) por dos bandeletas denominadas descendente y ascendente. La primera incluye los segmentos derecho, izquierdo y descendente; mientras que la segunda queda conformada por el segmento restante, el ascendente (Figura 2). De este modo la estructura muscular miocárdica describe dos vueltas en espiral con inserción de sus extremos inicial y terminal en un núcleo cuya estructura es ósea, condroide o tendinosa, de acuerdo con los diferentes especímenes animales y humanos estudiados en nuestras investigaciones. Al mismo lo hemos denominado fulcro cardíaco (Figura 2). (7) Esta inserción es el único sitio perceptible de donde se originan y terminan las fibras miocárdicas.

Este sitio de inserción, que hemos denominado fulcro cardíaco, se encuentra en las proximidades de la válvula tricúspide (derecha), de la aorta (superior) y del cordón pulmo-tricúspideo (anterior). Para poder hallarlo es necesario desplazar hacia la izquierda del observador la arteria pulmonar y el segmento derecho, desnudando a la raíz de la aorta. Este gesto descubre al fulcro ubicado como un elemento complementario entre la aorta y el miocardio, equidistante de ambos triángulos, por debajo del nacimiento de la arteria coronaria derecha y desprendido de la continuidad aórtica.

Este análisis no solo es semántico, sino que evidencia la rotación del tubo primitivo en la conformación del asa cardíaca. En la observación de la Figura 1 vemos como el trayecto venoso del sistema circulatorio se

<sup>1</sup> Hospital Presidente Perón, Buenos Aires, Argentina. Universidad Nacional de Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Departamento de Cardiología, Investigaciones Médicas, Buenos Aires, Argentina.

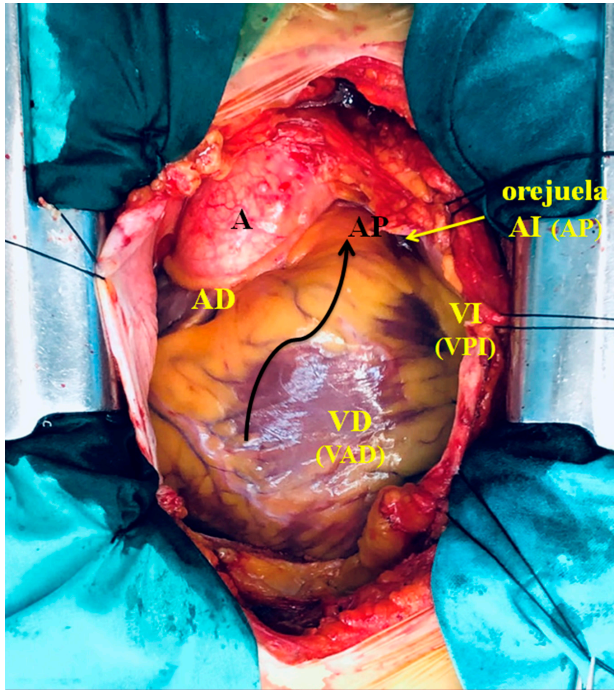
<sup>3</sup> Departamento de Cirugía Cardíaca, Clínica Güemes, Luján, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Güemes, Luján, Buenos Aires, Argentina.

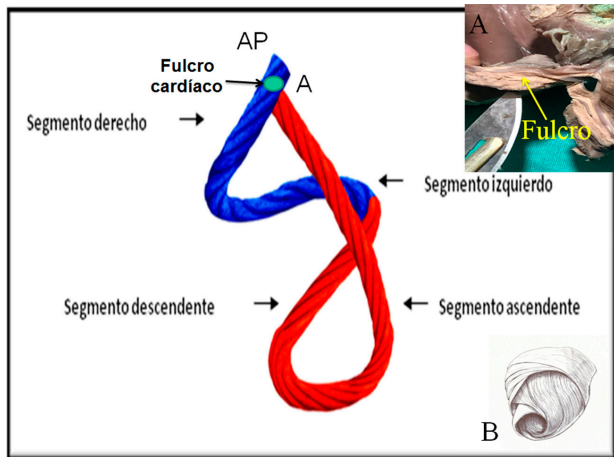
<sup>5</sup> Departamento de Cardiología, Hospital “Dr Peset”, Valencia, España

<sup>6</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Sant Pau, Barcelona, España.

<sup>7</sup> Departamento de Electrofisiología, Hospital Presidente Perón, Buenos Aires, Argentina



**Fig. 1.** Imagen de corazón humano "in situ" en un paciente previo a una cardiocirugía. Entre paréntesis la nomenclatura propuesta. Referencias. **A:** aorta; **AP:** arteria pulmonar, **AD:** aurícula derecha; **AI (AP):** aurícula izquierda (aurícula posterior); **VI (VPI):** ventrículo izquierdo (ventrículo póstero-izquierdo); **VD (VAD):** ventrículo derecho (ventrículo ántero-derecho). La flecha negra indica el sentido de la torsión helicoidal levógira del circuito venoso alrededor del arterial.



**Fig. 2.** Ubicación del fulcro cardíaco en el miocardio continuo (modelo de la cuerda). **FC:** Fulcro cardíaco; **AP:** Arteria pulmonar; **A:** Aorta. Referencias. **A:** Fulcro cardíaco resecado (corazón humano). **B:** se muestra la disposición tridimensional del miocardio continuo.

halla enroscado sobre el trayecto arterial. A tal fin, la arteria pulmonar participa de esta rotación abrazando a la aorta. Se sitúa hacia la izquierda y en ubicación anterior a la aorta, y acompaña a la traslación levógira del ventrículo derecho hacia el mismo lado, al punto que éste deja de ser estrictamente derecho, para ser

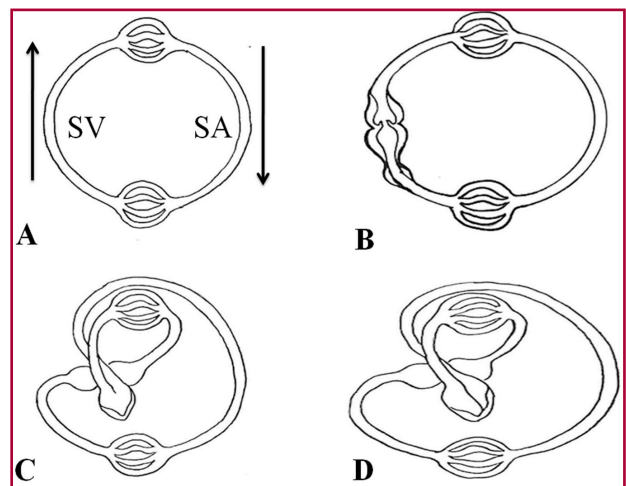
fundamentalmente anterior. La aorta se comporta en carácter de eje sobre la rotación espacial de las cámaras cardíacas para transformarlo en un corazón helicoidal.

**Filogenia**

El aparato circulatorio de los gusanos (anélidos, nemertinos) está constituido por un sistema cerrado provisto de dos lechos capilares (pulmonar y sistémico) y dos semicírculos, denominados arterial y venoso. En este sistema de circulación único la sangre se impulsa en forma peristáltica (expresión y succión) ya que carece del impulso de un corazón (Figura 3 A).

En la evolución hacia los peces se observa la aparición, en el semicírculo venoso, de un corazón primitivo constituido por tres dilataciones denominadas seno venoso, aurícula y ventrículo, ubicadas en forma consecutiva. Si bien el circuito continúa siendo único se produce la aparición de una cámara impulsora (ventrículo) con posibilidad de incrementar las presiones intravasculares (Figura 3 B). En el desarrollo biológico siguiente, constituido por anfibios y reptiles, se producen modificaciones mucho más prominentes. En ese momento evolutivo se distinguen dos circuitos, el sistémico y el respiratorio, mientras que el corazón presenta dos aurículas y un ventrículo, éste último generado por un incipiente bucle en el circuito arterial. (8,9)

La torsión del tubo circulatorio sobre sí mismo, en un segmento del semicírculo arterial (circuito sistémico), constituye un paso trascendental en el desarrollo evolutivo de las especies (Figura 3 C). Tras este bucle se van a conformar las cámaras ventriculares futuras, morfología que se comprende bien al desplegar la continuidad muscular que ostenta el miocardio. (4)



**Fig. 3.** Filogenia del sistema circulatorio. **SV:** segmento venoso; **SA:** segmento arterial. Las flechas señalan el sentido de la circulación. **A:** gusanos. **B:** peces. Se puede observar las tres dilataciones del segmento venoso (seno venoso, aurícula y ventrículo). **C:** anfibios y reptiles. Se inicia, en el segmento arterial, el bucle que dará origen a ambos ventrículos y que se completa definitivamente en **D:** aves y mamíferos.

El desarrollo del aparato circulatorio en las aves y los mamíferos permite distinguir dos aurículas y dos ventrículos. En el semicírculo arterial se completa el bucle iniciado en los anfibios y reptiles, con conformación de una estructura miocárdica helicoidal. En ese segmento, en el bucle instaurado en el tubo arterial primitivo, el efecto producido por una hendidura longitudinal da lugar a canales que constituirán los dos ventrículos (Figura 3 D). En los orígenes de la arteria pulmonar y de la aorta de los mamíferos se hallan evidencias que se han relacionado con esa hendidura evolutiva producida en el tramo arterial. (10) Las mismas corresponderían al espacio entre los trígonos en la parte posterior de la aorta, donde encaja la valva posterior de la mitral, mientras que en la pulmonar estaría representado por la división del segmento paraendocárdico (perteneciente al segmento derecho, inicio del miocardio) en dos bandas: pulmonar y del tabique. Ambas evidencias guardan la forma de una V invertida, denunciando el inicio de la hendidura que llevó a la constitución del miocardio continuo. (9)

Este proceso consigue proveer de dos cámaras para impulsar la sangre a la salida del bucle hacia el lecho sistémico, con una energía suficiente y alta velocidad (en el humano alcanza 200 cm/s) a través del ventrículo izquierdo; y a la arteria pulmonar por medio del ventrículo derecho con el desarrollo de presiones del 20% de las sistémicas. Este ardid evolutivo permitió el desarrollo de una cámara capaz de impulsar el flujo intravascular en el segmento del circuito arterial a una velocidad suficiente para que el fluido mantenga su circulación a lo largo de todo el organismo. De esta manera, los ventrículos provienen en los mamíferos del

incipiente enroscamiento del segmento arterial correspondiente al circuito arterial de los anfibios y reptiles.

Si retrocedemos hacia el estadio primario en la evolución del sistema circulatorio se aprecian los hitos filogenéticos de las distintas especies. Las aurículas pertenecen al segmento venoso y los ventrículos al arterial. Una incurvación subsiguiente más pronunciada del segmento arterial permite poner en contacto a las aurículas con los ventrículos respectivos. De esta manera, la disposición en un plano horizontal de ambas aurículas (cámaras originadas en el semicírculo venoso) se adosa al plano del componente ventricular (semicírculo arterial).

En la recapitulación que la ontogenia hace de la filogenia (11) puede observarse en el embrión humano la flexión del tubo cardíaco, que primeramente se lateraliza y luego se tuerce en espiral, rememorando el proceso evolutivo (Figura 4). De esta manera el asa bulboventricular se incurva hacia la derecha y adelante. Este movimiento es posible por la desaparición del mesocardio dorsal que deja al corazón totalmente péndulo en el tórax, pero sujeto a un punto de fijación que hemos denominado fulcro cardíaco. (7) Esto implica, como en todo músculo, el punto de soporte de la palanca muscular, lo cual le permitirá ejercer las funciones de torsión y detorsión del ciclo cardíaco.

## CONCLUSIONES

El concepto de trayecto circulatorio lineal imposibilitó la comprensión fidedigna de la unidad anatómica helicoidal. Si bien esta estructura secuencial conforma las cámaras cardíacas por donde la sangre circula, la acción dinámica la determina el miocardio helicoidal. (12) Se ha hecho históricamente, del trayecto sanguíneo por las cámaras auriculares y ventriculares, una interpretación que no guarda correlación entre estructura y función. La acción de torsión miocárdica permite generar una velocidad y consecuente presión intraventricular con menor gasto energético y mayor efectividad en el trabajo. Una propulsión lineal por un tubo circulatorio no tendría este efecto. En última instancia la dinámica miocárdica es el motor de la circulación, debiéndose además considerar las potenciales consecuencias de las fuerzas biomecánicas generadas por el movimiento helicoidal del flujo intracardiaco en la modulación de la morfogénesis cardíaca durante el periodo embrionario. (13,14)

Esta situación, avalada por la anatomía investigada y en estricta correlación con la función cardíaca, establece una organización helicoidal miocárdica muy distinta al concepto de unidad aurículo-ventricular que imposibilitó un correcto conocimiento de la fisiología cardíaca. La disposición horizontal de las aurículas (cámaras de dependencia del semicírculo venoso) se adosó al componente muscular ventricular (cámaras de dependencia del semicírculo arterial) en donde se generan la succión y el impulso eyectivo que producen el movimiento del flujo sanguíneo, de acuerdo con las fases del ciclo cardíaco.

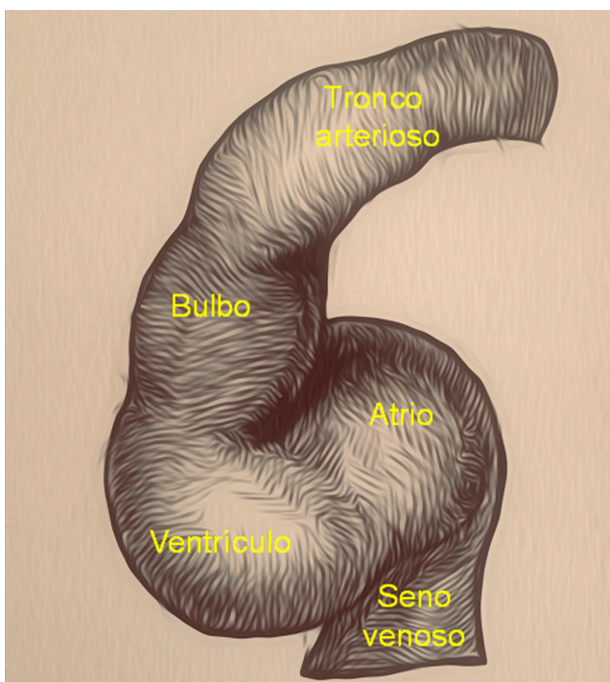


Fig. 4. Flexión del tubo cardíaco en el embrión humano

### 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/Material suplementario).

### Consideraciones éticas

No aplican.

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. Trainini JC, Elenchwaj B, López-Cabanillas N, Herreros J, Lago N, Lowenstein J, y cols. Activación electrofisiológica y tiempos de propagación en la banda muscular ventricular. Primer estudio mundial en seres humanos. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:475-8.
2. Mora Llabata V, Roldán Torres I, Saurí Ortiza A, Fernández Galera R, Monteagudo Viana M, Romero Dorta E, y cols. Correspondence of myocardial strain with Torrent-Guasp's theory. Contributions of new echocardiographic parameters. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:541-9.
3. Mora V, Roldán I, Romero E, Saurí A, Romero D, Perez-Gozabo J, Ugalde N, et al. Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Dev Dis* 2018;5:41. <https://doi.org/10.3390/jcdd5030041>
4. Trainini J, Beraudo M, Wernicke M, Carreras Costa F, Trainini A, Mora Llabata V, et al. Evidence that the myocardium is a continuous helical muscle with one insertion. *REC: CardioClinics* 2022;57:194-202 <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.01.006>
5. Torrent Guasp F, Buckberg G, Carmine C, Cox J, Coghlan H, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:301-19. <https://doi.org/10.1053/stcs.2001.29953>
6. Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:Suppl-I:S21-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.03.011>
7. Trainini JC, Lowenstein J, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A, Llabata MV, Carreras CF. Myocardial torsion and cardiac fulcrum (Torsion myocardique et pivot cardiaque). *Morphologie*. 2021;105:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2020.06.010>.
8. Torrent Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:91-102. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(98\)74718-9](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(98)74718-9)
9. Trainini JC, Beraudo M, Wernicke M, Trainini A, Haber Lowenstein D, Bastarrica M, Martino DC, Lowenstein J. The myocardial support.. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:217-23. <https://doi.org/10.7775/rac.v89.i3.20407>
10. Torrent Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol* 1980;33:265-87.
11. Trainini JC, Aventín GE, Auricchio R. Evolución y ventrículo derecho. *Rev Argent Card* 1991;59:86-9.
12. Nasiraei-Moghaddam A, Gharib M. Evidence for the existence of a functional helical myocardial band. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H127-31. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2008>
13. Zhaoqiang W, Yichen D, Sandro S, Mehrdad R, Peng F, Tzung K.H. A Hybrid of Light-field and Light-sheet Imaging to Decouple Myocardial Biomechanics from Intracardiac Flow Dynamics. *bioRxiv* 2020;09.08.288480. <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.288480>
14. Lorén C, Dahl C, Do L, Almaas V, Geiran O, Mörner, et al. Low molecular mass myocardial hyaluronan in human hypertrophic cardiomyopathy. *Cells* 2019;8:97. <https://doi.org/10.3390/cells8020097>

# Del transductor ecográfico al bisturí: correlación anatómica entre las imágenes ecocardiográficas y los hallazgos quirúrgicos en la enfermedad de la válvula mitral nativa y protésica

*From the transducer to the scalpel: Anatomic correlation between echocardiographic images and surgery findings in native and prosthetic mitral pathology*

JUAN I. COTELLA, VALLUVAN JEEVANANDAM, ROBERTO M. LANG

## RESUMEN

La evaluación de la anatomía y dinámica de la válvula mitral (VM) es esencial para comprender la valvulopatía y planificar intervenciones terapéuticas para disminuir la morbimortalidad de los pacientes. El ecocardiograma transtorácico (ETT) permite la evaluación estructural y funcional exhaustiva de la VM en tiempo real y, gracias a su reproducibilidad y disponibilidad casi universal, se ha convertido en la modalidad principal para evaluar la VM.

Debido a la naturaleza tomográfica del ETT, es necesario evaluar la VM ubicando el transductor en varias posiciones para lograr una evaluación anatómica y funcional completas. Las modalidades ecocardiográficas avanzadas, como la ecocardiografía transesofágica (ETE), suelen ser esenciales para determinar la etiología, el mecanismo y la gravedad de la valvulopatía mitral, así como para decidir el momento y el método de intervención adecuados. (1) Además, en las guías se ha propuesto que sería útil lograr una mayor expansión de esta técnica para facilitar la toma de decisiones quirúrgicas. (2)

El uso de la ecocardiografía tridimensional (3D) permite rotar y visualizar las estructuras cardíacas desde cualquier perspectiva deseada, lo que evita suposiciones geométricas y, al mismo tiempo, aporta información anatómica y funcional. (1)

Una amplia variedad de anomalías estructurales y diversas etiologías pueden afectar la VM. Debido a la estructura y fisiología complejas del aparato de la VM, suele ser difícil identificar los mecanismos que originan la valvulopatía mitral. Aunque se han desarrollado procedimientos percutáneos como tratamiento alternativo para determinados pacientes cuya anatomía es adecuada, la intervención quirúrgica sigue siendo el tratamiento esencial para la enfermedad de la VM nativa y las complicaciones asociadas a la prótesis. (3)

En este trabajo presentamos una serie completa de casos de etiologías diferentes de la enfermedad de la VM nativa y protésica con el fin de describir la correlación entre la información clínica aportada por las distintas modalidades ecocardiográficas y los hallazgos anatómicos observados en el quirófano, y así presentar una “imagen completa” de la enfermedad, desde el transductor ecocardiográfico hasta el bisturí.

## CASO 1: Valvulopatía mitral degenerativa

Una mujer de 50 años sin antecedentes médicos acudió al servicio de urgencias por un cuadro de disnea de una semana de evolución. Se sospechó de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, pero en la coronariografía realizada de urgencia no se observó enfermedad coronaria epicárdica significativa. Durante ese mismo procedimiento, en el cateterismo derecho se observó elevación de las presiones de lleno derecha e izquierda e insuficiencia mitral (IM) grave. Debido a la mala ventana acústica del ETT, se realizó un ETE.

En una vista mediesofágica de 4 cámaras se observó que la valva posterior tenía un movimiento ondulante (*flail*) (**Fig. 1A, flecha blanca**). En una imagen ampliada D de la VM (vista frontal), se muestra el festón P2 con movimiento ondulante (*flail*) (**Fig. 1B, flecha amarilla**) asociado con cambios mixomatosos de los segmentos restantes (**Fig. 1B, asterisco amarillo**). En la ecografía Doppler color se observa la presencia de un excéntrico de IM grave dirigido hacia adelante (**Fig. 1C, flecha roja**), y en la ecografía Doppler color 3D correspondiente se identifica el origen exacto del chorro (*jet*) entre los festones P2-P3 (**Fig. 1D, flecha roja**). En concordancia

con los hallazgos ecocardiográficos, en los hallazgos quirúrgicos se aprecia el aspecto mixomatoso de la VM (**Fig. 1E**), así como la rotura de una cuerda tendinosa (**Fig. 1F, flecha blanca**) correspondiente al segmento P2.

**Objetivos de aprendizaje:** Estos hallazgos son característicos del espectro degenerativo de la valvulopatía mitral, en el que se han descrito dos fenotipos morfológicos diferentes: degeneración mixomatosa difusa (enfermedad de Barlow) y la deficiencia fibroelástica. (4) La deficiencia fibroelástica se caracteriza por el prolapso de la valva que suele producirse en un segmento aislado, con rotura cordal o valva ondulante (*flail*). Este segmento suele ser grueso y redundante, mientras que el resto de la valva es delgado y translúcido. (4) Desde una perspectiva ecocardiográfica, es importante medir la altura de las valvas anterior y posterior y el diámetro anular para determinar el tamaño adecuado de la banda o anillo mitral que se debe utilizar. (5) Las vistas frontales de la VM mediante ETE 3D permiten evaluar la protrusión (*billowing*), el prolapso o el movimiento ondulante (*flail*) de cualquier segmento de la valva o incluso de las comisuras. (4) Aunque en más del 60% de los pacientes operados se observa prolapso del segmento P2, podría haber otros segmentos concomitantes prolapso. (2)

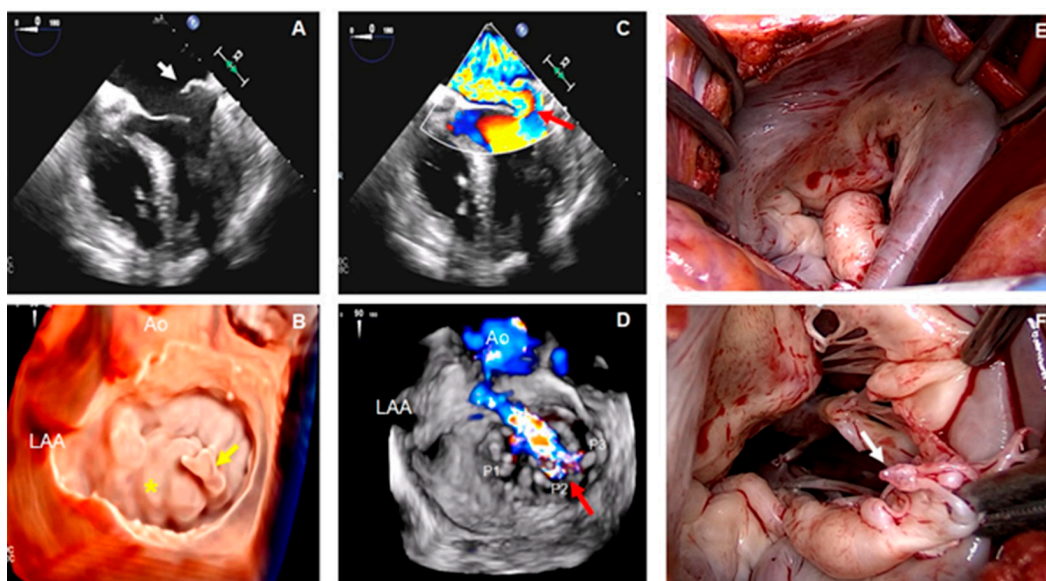
Algunas de las técnicas de reparación de la VM utilizadas en estos pacientes son la resección de las valvas, la plicatura, las neocuerdas artificiales, la reducción de las valvas y anuloplastia mediante banda o anillo. (5)

### CASO 2: Calcificación grave del anillo mitral

Un hombre de 63 años con antecedentes de insuficiencia renal terminal (IRT), hemodiálisis de larga duración y accidente cerebrovascular 2 años antes e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, un año antes. En la actualidad, presenta disnea progresiva y tos seca. Se realizaron ETT y ETE.

En la vista en eje largo paraesternal del ETT se observa la aurícula izquierda (AI) muy dilatada y calcificación del anillo mitral (CAM) grave, que afecta las partes anterior y posterior del mismo (**Fig. 2A, flechas amarillas**). En esta misma vista de la ecografía Doppler color se detecta aceleración del flujo hacia el orificio de la VM (**Fig. 2B, flecha blanca**). Esto se corrobora posteriormente en las imágenes de la ETE, donde la convergencia del flujo hacia el orificio de la VM muestra una gran área de superficie de isovelocidad proximal (PISA) en la vista medioesofágica de 4 cámaras (**Fig. 2C, flecha blanca**). Estos hallazgos y la presencia de un gradiente medio de la VM de 16 mmHg en la ecografía Doppler de onda pulsada (**Fig. 2D**) son compatibles con estenosis mitral (EM) grave. En la vista frontal 3D ampliada de la VM se puede observar la distribución circunferencial de la CAM (**Fig. 2E, línea blanca discontinua**) y el tamaño extremadamente reducido del orificio de la VM en la fase inicial-media de la diástole (**asterisco blanco**). En la Fig. 2F se evidencia la correlación sólida entre los hallazgos quirúrgicos y las imágenes ecocardiográficas, según se aprecia a través la CAM extendida hacia delante y atrás (**líneas blancas discontinuas**), la afectación de las comisuras (**flecha blanca**) y la estenosis grave del orificio de la VM (**asterisco blanco**).

**Objetivos de aprendizaje:** La CAM es un proceso crónico, degenerativo y metabólicamente regulado que da lugar al depósito de calcio, sobre todo en la parte posterior del anillo, y se relaciona no solo con el estrés hemodinámico, sino también con la inflamación, los lípidos y la alteración del metabolismo óseo y mineral. (6) Su

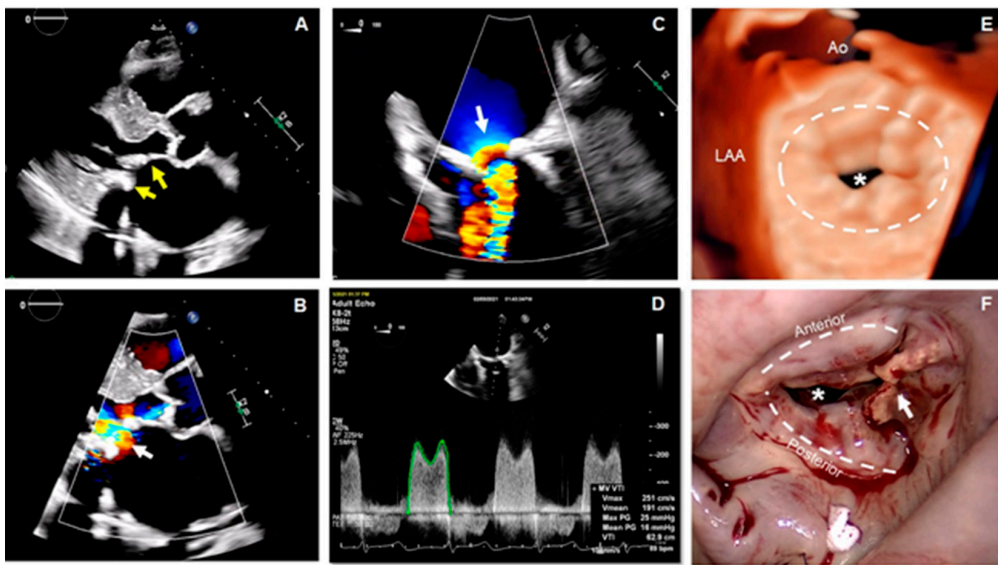


Caso 1

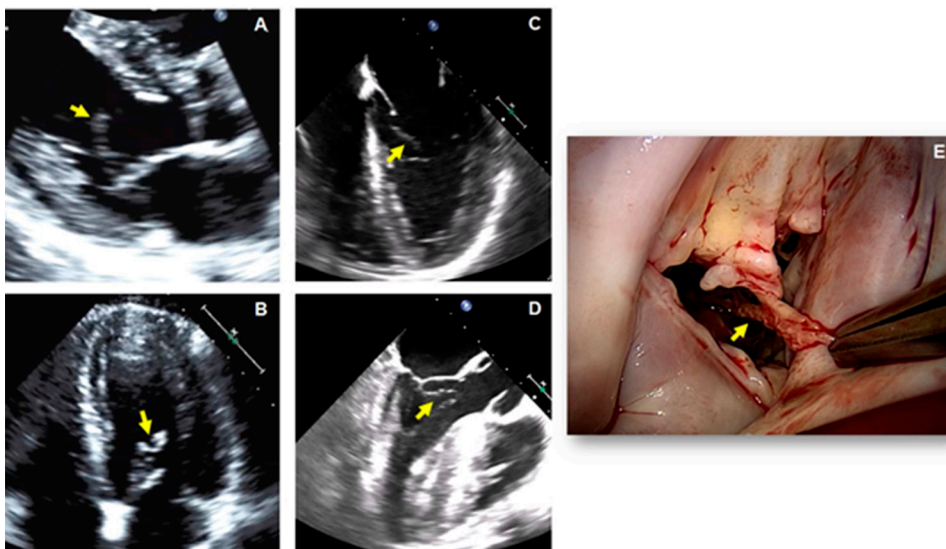
prevalencia varía del 5% al 42% en función de la modalidad de obtención de imágenes utilizada, las características de la población estudiada y sus factores de riesgo asociados. (7) Los pacientes con IRT tienen, en particular, alto riesgo de CAM (7). Se ha demostrado que esta enfermedad se asocia de forma independiente con mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, accidente cerebrovascular y arritmias (específicamente fibrilación auricular). (7) Aunque se detecta con frecuencia mediante ETT y ETE, la tomografía cardíaca es útil para calificar y cuantificar la densidad, gravedad y extensión de la CAM y su relación con otras estructuras cardíacas. (6) Las opciones de tratamiento médico son limitadas. La cirugía (reparación o reemplazo) puede constituir un reto, ya que suele requerir un tiempo quirúrgico prolongado para la descalcificación y reconstrucción de la VM.

**CASO 3: Fibroelastoma papilar mitral**

Un hombre de 38 años sin antecedentes médicos presentó dos episodios transitorios de debilidad del brazo y la pierna derechos 48 horas antes del ingreso hospitalario. La tomografía cerebral y la resonancia magnética arrojaron resultados negativos, y en la ecografía Doppler de las carótidas no se apreciaron anomalías. En el electrocardiograma se observó ritmo sinusal normal sin alteraciones. Se realizaron un ETT y posteriormente un ETE.



Caso 2



Caso 3

En las vistas en eje largo paraesternal y apical de 4 cámaras del ETT se observa una estructura ecodensa, delgada y con mucha movilidad adherida a la cara ventricular de la valva anterior de la VM (**Figs. 3A y B respectivamente, flechas amarillas**). Esto también se visualiza en las imágenes del ETE, según la vista medioesofágica de 4 cámaras (**Fig. 3C, flecha amarilla**) y de 3 cámaras donde se puede observar que esta estructura es arrastrada hacia el infundíbulo del ventrículo izquierdo durante la sístole (**Fig.3D, flecha amarilla**). En las imágenes obtenidas durante la resección quirúrgica del tumor, se muestra muy buena correlación con los hallazgos ecocardiográficos, en cuanto a las características anatómicas y la localización (**Fig. 3E**). El estudio de anatomía patológica determinó el diagnóstico de fibroelastoma papilar (FEP) de la VM.

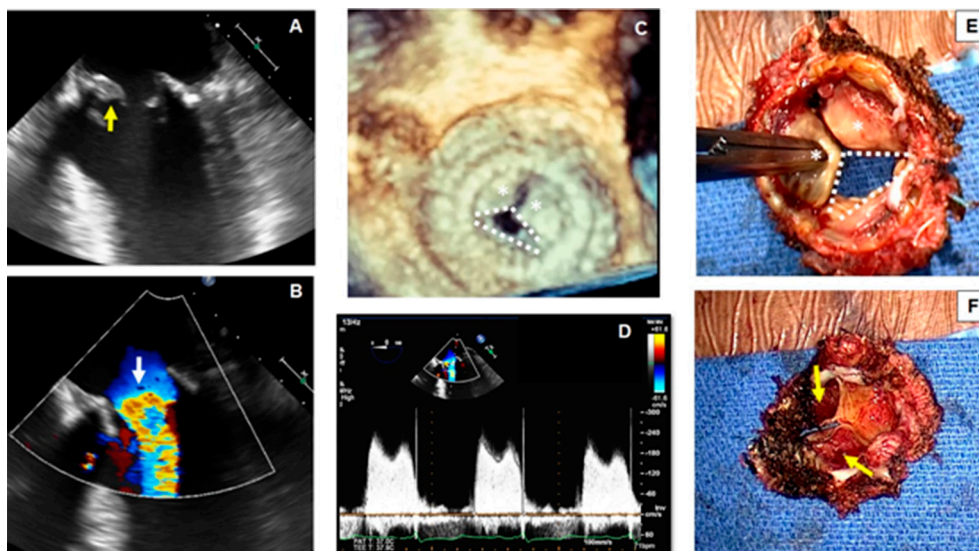
**Objetivos de aprendizaje:** El FEP es el tercer tumor más frecuente del corazón después del mixoma y el lipoma auriculares, y es el tumor más habitual en las válvulas cardíacas. (8) En el 90% de los casos, los FEP son únicos y más del 95% se localizan en el corazón izquierdo. (8) Aunque histológicamente sea benigno, el FEP es una afección peligrosa debido a la posibilidad de embolización cerebral y coronaria. (9) Las dos terceras partes de los casos se diagnostican de forma fortuita mediante un ETT sistemática, y una tercera parte se diagnostica después de un evento embólico que desencadena la exploración. (9) Se recomienda su extirpación para evitar complicaciones embólicas; esto constituye el tratamiento definitivo, ya que la recidiva es muy poco frecuente. (8)

#### CASO 4: Trombosis de la válvula bioprotésica

Una mujer de 70 años con antecedentes médicos de hipertensión, nefropatía crónica y sustitución de la VM por una válvula bioprotésica St. Jude Epic de 29 mm tres años antes se presentó con disnea de esfuerzo progresiva, opresión torácica y palpitaciones. Se descartó infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, según las guías. (9) Debido a la mala ventana acústica, se realizó un ETE.

En la vista medioesofágica de 4 cámaras se observa una apertura restringida de la bioprótesis de la VM y una estructura hiperecogénica adherida a la cara ventricular de las valvas de la bioprótesis (**Fig. 4A, flecha amarilla**). En la ecografía Doppler color se evidencia aceleración del flujo hacia la entrada de la VM (**Fig. 4B, flecha blanca**). En la imagen 3D ampliada de la bioprótesis de la VM se puede visualizar el movimiento restringido de dos de las valvas (**Fig. 4C, asteriscos blancos**) y la apertura completa únicamente de una valva (**Fig. 4C, líneas blancas discontinuas**). El gradiente transmitral medio de 12 mmHg en la ecografía Doppler pulsada indica estenosis mitral grave (Fig. 4D). Una vez retirada la bioprótesis, el cirujano comprueba el movimiento restringido de dos de las valvas (**Fig. 4E, asteriscos blancos**) y el movimiento conservado de solo una (**Fig. 4E, líneas blancas discontinuas**). Cuando se observa la bioprótesis extirpada desde su cara ventricular, se aprecia la presencia de trombos organizados que afectan ambas valvas inmóviles (**Fig. 4F, flechas amarillas**).

**Objetivos de aprendizaje:** Se debe sospechar de trombosis de la VM bioprotésica cuando hay restricción de movimiento de las valvas protésicas. En los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, gran carga de coágulos (>0,8 cm<sup>2</sup>) o enfermedad coronaria, en particular cuando la fibrinólisis está contraindicada, se prefiere la cirugía. (11) El análisis del eco 3D de la VM desde la perspectiva del cirujano (vista desde la aurícula izquier-



Caso 4

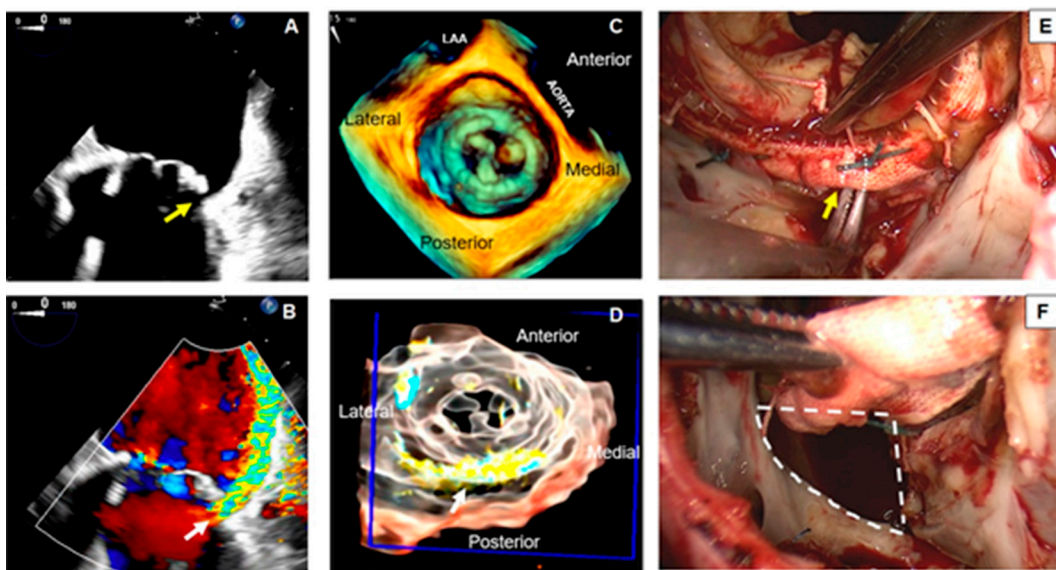
da) proporciona información adicional para el diagnóstico. La reconstrucción multiplanar del eco 3D también se puede utilizar para visualizar mejor la trombosis desde múltiples planos anatómicos.

### CASO 5: Fuga paravalvular

Un hombre de 62 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrilación auricular de larga duración y reemplazo bioprotésico de la VM realizado tres años antes se presentó con fiebre. Un mes antes, había sido hospitalizado con un diagnóstico de sepsis debido a una infección por *Escherichia coli* multirresistente y fue tratado con ertapenem. En la actualidad, presenta disnea de esfuerzo y progresiva. En el momento del ingreso, el valor de la hemoglobina era de 6,9 gr/dL, por lo que fue necesario realizar transfusiones de sangre para mantener el valor de la hemoglobina >7,0 gr/dL. Además, en un frotis de sangre se observaron signos de hemólisis. Se realizó un ETE.

En una vista medioesofágica de 4 cámaras, se observa una extensa dehiscencia en la parte posterior del anillo bioprotésico (**Fig. 5A, flecha amarilla**). En la ecografía Doppler color se corrobora la presencia de un *jet* de regurgitación importante a través de esta apertura, el cual se extiende a lo largo de la pared posterior de la aurícula izquierda (AI) y crea el efecto de Coanda (**Fig. 5B, flecha blanca**). Estos hallazgos son compatibles con fuga paravalvular (FPV) importante. En la imagen frontal ampliada del eco 3D se observa mejor la válvula bioprotésica (**Fig. 5C**), y el uso de la imagen color 3D proporciona información adicional sobre la extensión del defecto paravalvular (**Fig. 5D, flecha blanca**). Durante la operación, el cirujano observa la dehiscencia completa en la parte posterior (**Fig. 5E, flecha amarilla. Las líneas blancas discontinuas corresponden a la extensión virtual de la pinza de Lahey por debajo de la prótesis**). Después de que el cirujano levanta la bioprótesis, se pueden observar mejor las dimensiones reales del defecto (**Fig. 5F, líneas blancas discontinuas**).

**Objetivos de aprendizaje:** La FPV se produce en casi el 3% de los reemplazos quirúrgicos de la VM. (12) Se debe sospechar de FPV en los pacientes con válvulas protésicas que presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, anemia o evidencia de hemólisis en el frotis sanguíneo. La dehiscencia valvular y el excesivo balanceo protésico suelen asociarse con endocarditis activa o previa u otras alteraciones inflamatorias sistémicas. (12) Las técnicas de diagnóstico por imagen después de una intervención de la VM incluyen la evaluación minuciosa de la integridad, posición, estabilidad e interacción del dispositivo con las estructuras adyacentes. (13) La evaluación mediante ecografía Doppler color de la gravedad de la IM a través de un ETT constituye un reto debido a la interacción del dispositivo o las estructuras adyacentes con los *jets* de la IM y a la presencia frecuente de múltiples *jets* que suelen entrecruzarse en diferentes planos (13). Aunque el eco 3D es fundamental para identificar el origen y la extensión del defecto, un abordaje exhaustivo que integre varios parámetros de la morfología y la función valvulares es clave para detectar y cuantificar adecuadamente la disfunción protésica. El tratamiento



Caso 5

de los pacientes con FPV grave e insuficiencia cardíaca de CF III/IV NYHA requiere intervención quirúrgica o percutánea. (11) El tipo de prótesis, el riesgo quirúrgico del paciente y la viabilidad de un abordaje percutáneo deben determinar si es más apropiado este o el quirúrgico.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;25:3-46. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.11.010>
2. Reeves ST, Finley AC, Skubas NJ, Swaminathan M, Whitley WS, Glas KE, et al. Council on Perioperative Echocardiography of the American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Basic perioperative transesophageal echocardiography examination: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:443-56. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.015>
3. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease--current management and future challenges. *Lancet.* 2016;387:1324-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00558-4)
4. Soulat-Dufour L, Addetia K. Degenerative mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35:454-63. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000769>
5. Shah PM. Current concepts in mitral valve prolapse--diagnosis and management. *J Cardiol.* 2010;56:125-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2010.06.004>
6. Cheng R. How to Manage Mitral Stenosis Due to Mitral Annular Calcification. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:148. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01567-3>
7. Massera D, Kizer JR, Dweck MR. Mechanisms of mitral annular calcification. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:289-95. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.07.011>
8. Rodrigues JD, Ferreira J, Almeida J, Campelo M, Maciel MJ, Pinho P, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: report of a surgical series. *Rev Port Cardiol.* 2018;37:981-6. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.02.011>
9. Sousa-Uva M, Cardim N. Cardiac papillary fibroelastoma: so small and yet so dangerous. *Rev Port Cardiol.* 2018;37:987-9. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.11.006>
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:1289-367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135:1159-95. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>
12. Corrigan Iii FE, Iturbe JM, Lerakis S, Kamioka N, Babaliaros VC, Clements SD, et al. Percutaneous closure of paravalvular leak from a rocking mitral valve in a 74 year-old man at high surgical risk. *Tex Heart Inst.* 2020;47:160-2. <https://doi.org/10.14503/THIJ-18-6626>
13. Zoghbi WA, Asch FM, Bruce C, Gillam LD, Grayburn PA, Hahn RT, et al. Guidelines for the evaluation of valvular regurgitation after percutaneous valve repair or replacement. A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:431-75. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.01.003>

## Aneurisma vs pseudoaneurisma ventricular izquierdo. Ser o no ser, esa es la cuestión

ESTEBAN CLOS , ANDRÉS ULLOA WILCHES, HORACIO AVACA, ADRIANA GARCÍA

Las complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio, como la comunicación interventricular, la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo o la insuficiencia mitral aguda por ruptura del músculo papilar son eventos poco frecuentes.

La incidencia de pseudoaneurisma ventricular izquierdo en la era pre intervencionista se estimaba en 6% con una reducción actual menor al 1% con las técnicas de revascularización por angioplastia. Aproximadamente el 40% se producían dentro de las 24 horas y el 85% dentro de la primera semana. (1-3)

La diferenciación entre un aneurisma ventricular verdadero y un pseudoaneurisma en un paciente que se presenta con un infarto evolucionado, requiere de la evaluación clínica y la información suministrada por los distintos métodos diagnósticos. A menudo, su hallazgo es incidental. Y en alguno de ellos, la diferenciación entre una entidad y la otra puede llegar a ser dificultosa. El criterio clásico es comparar el diámetro del cuello con el diámetro máximo de la cavidad producida por la lesión. Cuando el cuello es más pequeño que la cavidad, se sospecha un pseudoaneurisma y cuando es mayor, en un aneurisma verdadero. (4). Sin embargo, este criterio tiene muchas limitaciones y es finalmente la anatomía patológica quien brinda el diagnóstico a través de la composición tisular de la pared.

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 50 años de edad, derivado por infarto agudo de miocardio de cara inferior, 25 días previos a la consulta, no habiendo sido revascularizado. Se encontraba clínicamente estable. Debido a presentar mala ventana acústica, se solicita la realización de una resonancia magnética cardíaca con contraste no ferromagnético (gadoterato de meglumina). Bajo esta técnica, se observa una cavidad en comunicación con la cámara ventricular izquierda, de cuello ancho y la presencia en su interior de un trombo que tapiza su superficie (Fig. 1, dos cámaras y Fig. 2, eje corto). Tras la administración del contraste, se observa

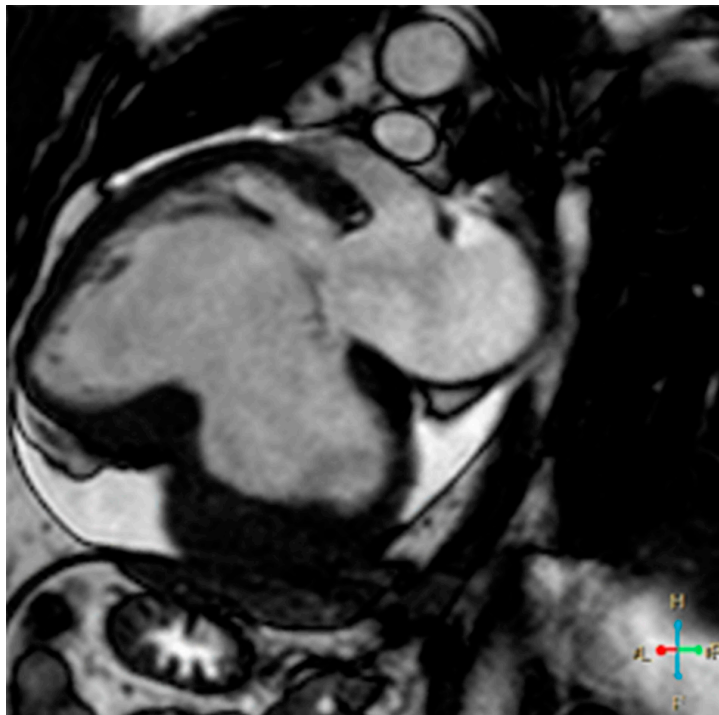
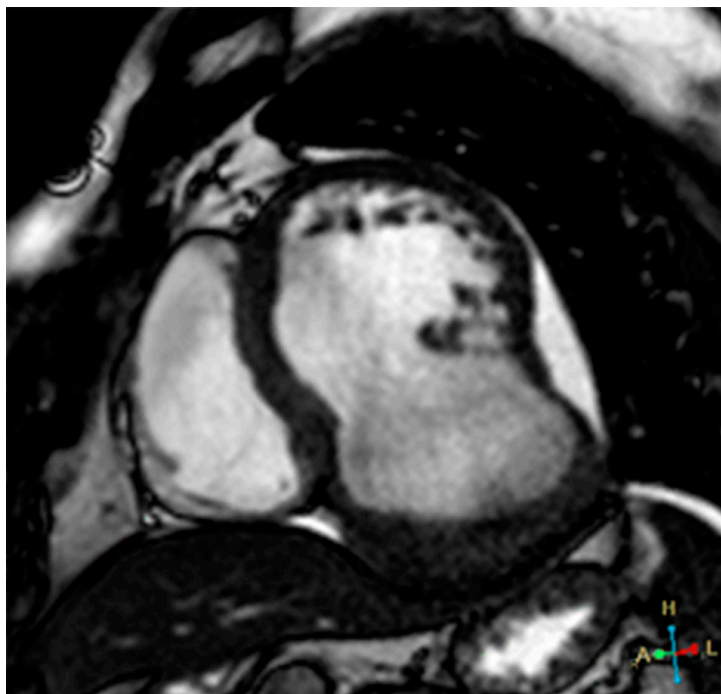


Fig. 1

**Fig. 2****Fig. 3**

realce tardío a los 10 minutos de la pared de esta estructura (Fig. 3, eje corto), certificando la naturaleza aneurismática y descartando el pseudoaneurisma ventricular. Debido a su tamaño, ante la posibilidad de desarrollo de falla cardíaca o evento embólico, se decide su intervención quirúrgica para plástica ventricular certificando la anatomía patológica la naturaleza fibrótica de su pared.

**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/Material suplementario).

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, Weaver WD, Rubison RM, French WJ, et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1321-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00008-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00008-3).
2. López-Sendón J, González A, López de Sá E, Coma-Canella I, Roldán I, Domínguez F, et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1145-53. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90315-e](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90315-e).
3. Wilansky S, Moreno CA, Lester SJ. Complications of myocardial infarction. *Crit Care Med* 2007;35(8 Suppl):S348-54. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000270244.90395.67>.
4. Gatewood RP Jr, Nanda NC. Differentiation of left ventricular pseudoaneurysm from true aneurysm with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1980;46:869-78. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(80\)90442-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(80)90442-7).

# Leonardo Da Vinci. Investigaciones cardíacas

## *Leonardo Da Vinci. Investigations on the Heart*

JORGE C. TRAININI<sup>IMTSAC</sup>

Leonardo sintetizó más que ningún otro, el espíritu del Renacimiento, no conformándose con el estudio superficial de la anatomía, como los artistas citados anteriormente, sino llegando a la profundidad del cuerpo, para conocer “*l'uso*”, “*l'ufficio*”, “*il giovamento*”. No sólo cultivó la pintura y la escultura, sino que además fue ingeniero, físico, matemático y astrónomo.

Nacido en Vinci, a 30 km. de Florencia en 1452, era hijo ilegal del escribano Piero Antonio da Vinci y de Caterina, personal de la servidumbre, quien desapareció inmediatamente del ambiente. La formación plástica la logró en el taller del artista renacentista Andrea Francesco Verrocchio (1435-1488), en donde ingresó en su adolescencia. Su vida transcurrió en Milán, Florencia y Roma, pasando sus últimos años bajo la tutela de Francisco I, en el Castillo de Cloux (cerca de Ambroise, Francia), sitio de su fallecimiento acontecido el 2 de mayo de 1519 a los 67 años.

Leonardo, “*il pittore anatómico*”, trabajó en anatomía unos veinte años, realizando unas 30 disecciones en cadáveres humanos, y representaciones que enfocaban las piezas anatómicas en distintos ángulos y con diversos cortes. Recordemos que recién hacia 1315 les fue permitido a Henri de Mondeville y a Mondino di Luzzi, en Bologna, la práctica de la autopsia en ajusticiados. Su obra permaneció desconocida, hasta que fue hallada accidentalmente en el Castillo de Windsor a fines del siglo XIX. En 1898, F. V. Sabashnikov y G. Piumati publicaron en París, una reproducción de los originales. Con su labor, Leonardo puede ser señalado como uno de los iniciadores de la anatomía comparada y de la iconografía. Su oficio anatómico detalló el cuerpo humano como una estructura arquitectónica que fuera desarrollada posteriormente en toda su magnitud por Andrés Vesalio.

Dentro de las 750 láminas anatómicas que realizó, un grupo importante se debe al corazón. Con respecto al sistema circulatorio, realizó dibujos cardíacos resaltando la estructura valvular, y comprendiendo que dirigían el flujo sanguíneo en un solo sentido. También describió el agujero interauricular llamado posteriormente de Botal. Dos épocas pueden diferenciarse en los estudios que realizó sobre el sistema

cardiovascular. La primera corresponde a fines del siglo XV (*circa* 1490) en el cual describe el esquema clásico con las influencias de Galeno, Mondino y Avicena. La segunda etapa (*circa* 1513) se basa en la práctica de la disección. Realizó ingentes esfuerzos para comprender el mecanismo de cierre de la válvula aórtica y el flujo de sangre en el corazón. Para tal fin utilizó estudios semejantes a los que había realizado como ingeniero hidráulico, con un modelo “*in vitro*” de la aorta conformado a través de una copia en cera de una arteria de buey. En contraposición a Galeno, para quien las aurículas eran meras dilataciones de la vena cava, Leonardo consideró las cuatro cavidades cardíacas, pero cometió el mismo error que el pergamino al admitir y dibujar los inexistentes poros del tabique interventricular. En el ventrículo derecho describió la trabécula arciforme, posteriormente designada como “*moderator band of distension*” (Ring, 1837), cintilla ansiforme (Poirier), fascículo arqueado (Testut), trabécula septo-marginal (Tandler).

En la faz experimental, al insuflar los pulmones, comprobó que el aire no llegaba al corazón por medio de la “*arteria venalis*”, como aseveraba Galeno, sino que se agotaba en las terminaciones del sistema bronquial. A la bomba cardíaca le confirió estructura muscular. También llegó a efectuar un vaciado de corazón de buey con cera. La descripción que hizo de los vasos sanguíneos demuestra conocimientos poco claros, no permitiéndole entrever la circulación de la sangre.

Leonardo fue un introductor junto con Nicolás de Cusa o Nikolaus Chyppffs (alemán, 1401-1464) del método matemático en el conocimiento científico. Lo atestigua su afirmación “*ningún conocimiento puede llamarse verdadero si no está demostrado matemáticamente*”. La intención de Leonardo era realizar una obra de anatomía en colaboración con el Profesor de Anatomía en Padua, su amigo Marcantonio Della Torre (Verona, 1478-1511), con quien había estudiado en 1510. Es opinión generalizada, que de haberse conocido sus manuscritos en aquella época, el texto de Vesalio “*De humanis corporis fabrica*”, (Basilea, 1543) quizás no se hubiese llegado a realizar, o habría quedado relegado a un segundo plano.

## Autopsia molecular en una niña con muerte súbita cardíaca. Enfoque práctico de los familiares sobrevivientes

Una niña de 7 años se desplomó mientras corría por la playa. Su madre le realizó maniobras básicas de reanimación cardiopulmonar; fue trasladada a un hospital, donde según el informe médico ingresó sin vida.

Un mes después, los padres, una joven pareja no consanguínea que además tiene un hijo sano de 8 meses, consultaron a Cardiogenómica y a la Clínica de Cardiología Genómica de la Unidad de Arritmias y Electrofisiología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

La niña había nacido a término sin complicaciones, y no tenía antecedentes de hospitalizaciones, cirugías, enfermedades graves o problemas médicos crónicos. No tomaba ninguna medicación. Un año antes del episodio, le realizaron un examen cardiovascular predeportivo que incluyó un electrocardiograma que fue normal.

Cuando una persona joven (menor de 35 años) y aparentemente sana presenta una muerte súbita e inesperada, la autopsia revela que las causas cardiovasculares son las más frecuentes (70-80%), siendo la miocardiopatía hipertrófica (36%), las anomalías de implante de las arterias coronarias (17%), las miocarditis (6%) y la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (4%) las más importantes. Hasta en un 30% la autopsia se considera “negativa” cuando el corazón es estructural e histopatológicamente normal, no se identifican otras causas de muerte extracardíacas y el examen toxicológico es negativo; a estos casos se los denomina “síndrome de muerte súbita arrítmica”. (1)

Como la muerte se produjo en vía pública, se realizó una autopsia completa por orden judicial, que fue “negativa”. Se conservaron muestras de tejido fijadas en parafina, y una muestra de sangre venosa periférica en un tubo con EDTA en un refrigerador, no congelada.

Tras una consulta de asesoramiento genético en cardiología con la comprensión y el consentimiento escrito de los padres, recuperamos la muestra de sangre para realizar un estudio genético (EG) posmortem, o autopsia molecular.

Solicitamos un panel completo para arritmias y miocardiopatías. (Figura 1).

El EG posmortem fue realizado mediante secuenciación de próxima generación (NGS). Se identificaron una variante probablemente patogénica en el gen CALM1 (Calmodulina) que se confirmó mediante secuenciación por Sanger, y tres variantes de significado incierto en tres genes diferentes: EYA4 (Eyes Absent 4, un coactivador transcripcional y fosfatasa), MYH11 (cadena pesada de miosina del músculo liso) y MYPN (miopadina) (Figura 2).

Nuestro equipo de cardiología genómica definió la variante clasificada como probablemente patogénica en CALM1 como la única relevante y relacionada con la muerte súbita arrítmica de la niña por lo siguiente:

ACTA2 NM\_001613.2, ACY1C1 NM\_005159.4, ACTN2 NM\_001103.2, AKAP9 NM\_005751.4, ANKRD2 NM\_001148.4, ANRD1 NM\_014391.2, BAG3 NM\_004281.3, CACNA1C NM\_000719.6, CACNA2D1 NM\_000722.2, CACNB2 NM\_201590.2, CALM1 NM\_006888.4, CASQ2 NM\_001232.3, CAV3 NM\_003337.2, CBS NM\_000711.2, COL5A1 NM\_000093.4, COL5A1 NM\_000093.4, COL5A2 NM\_000393.3, CRYAB2 NM\_001885.1, CTRP3 NM\_004763.3, DES1 NM\_001927.3, DMD NM\_004062.2, DSCC2 NM\_004423.2, DSCC2 NM\_001943.3, DSP NM\_004415.2, EMD NM\_000117.2, EYA4 NM\_001004.4, FBN1 NM\_000138.4, FBN2 NM\_001999.3, FTKN NM\_001079802.1, FLNA NM\_001456.3, FXN NM\_000144.4, GATA4 NM\_002052.3, GATA4 NM\_021167.3, GLA NM\_000169.2, GPD1L NM\_015141.3, HCN4 NM\_005477.2, JAG1 NM\_000214.2, JPH2 NM\_004033.4, JUP NM\_002230.2, KCND3 NM\_004980.4, KCNE1 NM\_000219.3, KCNE2 NM\_172201.1, KCNE3 NM\_005472.4, KCNH2 NM\_000238.3, KCNJ2 NM\_000891.2, KCNJ5 NM\_000890.3, KCNJ8 NM\_004982.2, KCNQ1 NM\_000218.2, LAMA4 NM\_002290.3, LAMP2 NM\_002294.2, LDB3 ZASPM NM\_007078.2 and NM\_001080116.1, LAMA NM\_005572.3 and NM\_170707.2, MED12 NM\_005100.2, MYBPC3 NM\_002595.3, MYH11 NM\_002474.2, MYH6 NM\_002471.3, MYH7 NM\_000257.2, MYL2 NM\_000432.3, MYL3 NM\_000258.2, MYLK NM\_003025.3, MYO22 NM\_016599.4, MYPN NM\_032578.2, NEXN NM\_144573.3, NWC2-5 NM\_004387.3, NOTCH1 NM\_017617.3, PKP2 NM\_004572.3, PLN NM\_002667.3, PLOD1 NM\_000302.3, PRKAG2 NM\_016203.3, PRKG1 NM\_004258.3, PTPN11 NM\_002834.3, RAF1 NM\_002880.3, RBM20 NM\_001134363.1, RYR2 NM\_001035.2, SCN1B NM\_001037.4, SCN2B NM\_004588.4, SCN2B NM\_018400.3, SCN4B NM\_174934.3, SCN5A NM\_198056.2, SKI NM\_003036.3, SLC2A10 NM\_000777.3, SMAD3 NM\_005992.3, SMAD4 NM\_003595.3, SNTA1 NM\_003982.2, TAZ NM\_000116.3, TBN1 NM\_006471.1, TBN2 NM\_001077653.2, TBN3 NM\_000192.3, TCAP NM\_003673.3, TGFB2 NM\_003238.3, TGFB3 NM\_003239.2, TGFB3 NM\_004612.2, TGFB2 NM\_003242.5, TME6A3 NM\_024334.2, TMPO NM\_003276.2, TNNC1 NM\_003280.2, TNNT3 NM\_000363.4, TNNT2 NM\_00101430.1, TPM1 NM\_001018005.1, TRDN NM\_006073.2, TRPM4 NM\_017636.3, TTN NM\_003319.4, TTR NM\_000371.3, TXNRD2 NM\_006440.3, VCL NM\_014000.2

Fig. 1. Detalle del panel de genes estudiados por NGS

|  |  |  |
|--|--|--|
| Ordered By   | Contact ID: _____                            | Patient Name: _____                                  |
| Physician: Guerchicoff, Marianna, MD   | Ph: +5491131652775                           | Accession #: _____ Specimen #: _____                 |
| Client: MARIANNA GUERCHICOFF, MD (20696)   | CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES Buenos Aires | AP2 Order #: _____ Specimen: Blood EDTA (Purple top) |
| C1405CCA AR  |  | Birthdate: _____ Age: 6y 1m                          |
|  |  | Gender: F Date of Death: _____                       |
|  |  | MRN #: N/A Collected: _____                          |
|  |  | Indication: Diagnostic Received: _____               |
|  |  | Ethnicity: Caucasian                                 |
| <b>CustomNext-Cardio: Analyses of Selected Hereditary Cardiovascular Disease Genes</b> |  |  |
| <b>RESULTS</b>   |  |  |
| <b>CALM1</b>   | Variant, Likely Pathogenic:                  | p.N98S   |
| <b>EYA4</b>  | Variant, Unknown Significance:               | c.371-3C>T   |
| <b>MYH11</b>   | Variant, Unknown Significance:               | p.A965S  |
| <b>MYPN</b>  | Variant, Unknown Significance:               | p.D1962A   |
| <b>SUMMARY</b>   |  |  |
| <b>POSITIVE: Likely Pathogenic Variant Detected</b>                                    |  |  |

Fig. 2. Resultado del estudio genético post mortem (autopsia molecular)

### Variante en CALM1, exon 5, c.293A>G (p.N98S) heterocigota

El gen CALM1 está situado en el brazo largo del cromosoma 14q32.11. Otros dos genes homólogos (CALM2 y CALM3) están presentes en el genoma humano y parecen tener una función similar.

Este gen codifica una proteína llamada Calmodulina, uno de los principales sensores de las concentraciones del calcio intracelular y que, de acuerdo con las variaciones del mismo interactúa con un gran número de enzimas, canales iónicos y otras proteínas modulando su función, lo que se conoce como “calmodulación”. Una de sus interacciones más importantes es regular la función de algunos de los canales iónicos cardíacos, incluidos el canal de calcio regulado por voltaje que da lugar a las corrientes de calcio de tipo L (CaV1.2; CACNA1C), el canal de sodio cardíaco (NaV1.5; SCN5A) y la isoforma 2 del receptor de rianodina (RyR2).

En la muestra analizada se encontró un cambio en la secuencia de ADN del gen CALM1 en el exón 5 mediante el cual el nucleótido Adenina es reemplazado por el nucleótido Guanina en la posición correspondiente al nucleótido 293 (c.293A>G). Esta variación en la secuencia del ADN, implica un cambio en la proteína sintetizada, en el cual el aminoácido Asparagina (P) es sustituido por el aminoácido Serina (S) en el codón 98 de la proteína CALM1 (p.N98S).

Este tipo de cambio genético se denomina de “sentido erróneo” o “cambio de sentido”: son cambios de un solo nucleótido a nivel del ADN, que resultan

en una alteración de un solo aminoácido a nivel de la proteína.

La posición que ocupa en la proteína calmodulina el aminoácido Asparagina en el codón 98 está altamente conservada en humanos y en las especies de vertebrados relacionados, es decir, que en esa posición de la proteína siempre se observa Asparagina evolutivamente.

Es más, la proteína CALM1 tiene una secuencia de aminoácidos completamente conservada en todos los vertebrados. Dado este grado de conservación, durante mucho tiempo se pensó que las mutaciones en CALM1 eran incompatibles con la vida. (2)

Entre los aminoácidos Asparagina y Serina existen diferencias fisicoquímicas moderadas.

Esta variante no está presente en las bases de datos de población de control étnicamente similares (1000Genomas sin frecuencia reportada).

Esta misma variante se encontró en un paciente con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT) (3)

El análisis de la estructura interna de la proteína CALM1 y los estudios funcionales experimentales han demostrado que esta variante de sentido erróneo atenuaría la unión al calcio de dicha proteína (4)

De los 14 algoritmos computacionales desarrollados para predecir el efecto de este cambio genético en la estructura y función de la proteína, diez predicen que esta variante es patogénica y 4 benigna (Fuente: VarSome).

La paciente era portadora heterocigota de esta variante, lo cual significa que el cambio genético estaba presente en solo uno de los cromosomas (materno o paterno) mientras que el otro tenía una copia normal del gen CALM1.

Para evaluar el riesgo familiar recomendamos realizar un EG buscando la presencia o ausencia de la variante que asumimos como patogénica en CALM1 en los padres de la niña (estudio genético en cascada familiar). Ninguno de ellos es portador de este cambio genético.

Las guías actuales recomiendan que se realice un EG postmortem, “autopsia molecular”, a las víctimas jóvenes de muerte súbita en las que la autopsia sea negativa y se sospeche una arritmia. (5) A pesar de los consensos y la evidencia, los EG postmortem siguen sin incluirse de forma rutinaria.

Las mutaciones en CALM1 se han asociado con CPVT de herencia autosómica dominante y al síndrome de QT largo. (6)

Sabemos por experiencia personal y por datos de la literatura que más del 50% de las mutaciones en CALM1 que causan CPVT son “de novo” (no heredadas de los progenitores).

En la consulta de asesoramiento post-EG, informamos a la familia que el riesgo para ellos, su hijo menor y el riesgo de recurrencia en futuros embarazos de presentar un cuadro similar es el mismo que el de la población general (casi cero).

Seis años después, la familia está muy bien, tienen otra hija con examen cardiovascular electrocardiograma y ecocardiograma normales.

La autopsia molecular es una poderosa herramienta para establecer un diagnóstico genético cuando la autopsia tradicional no es concluyente. La adecuada conservación de una muestra de sangre venosa en EDTA durante la autopsia permitió la identificación de la causa genética, y no sólo proporcionó a la familia una respuesta que permitió entender lo que le había ocurrido a su hija, sino que también nos ayudó como equipo médico a realizar una evaluación óptima del riesgo de recurrencia familiar a través del EG en cascada de los familiares supervivientes.

**Marianna Guerchicoff<sup>1,2</sup>, Alejandra Guerchicoff<sup>2,3</sup>, Alberto Sciegata<sup>1</sup>, Sebastián Maldonado<sup>1</sup>, Charles Antzelevich<sup>2</sup>, Guido Pollevick<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina  
<sup>2</sup>Cardiogenómica

<sup>3</sup>Mount Sinai School of Medicine

<sup>4</sup>ACCU Reference Medical Lab

#### **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/Material suplementario).

#### **Consideraciones éticas**

No aplican.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Castiglione V, Modena M, Aimo A, Chiti E, Botto N, Vittorini, S, et al. Molecular Autopsy of Sudden Cardiac Death in the Genomics Era. *Diagnostics* 2021;11:1378. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081378>.
- Jensen HH, Brohus M, Nyegaard M, Overgaard MT. Human Calmodulin Mutations. *Front. Mol. Neurosci* 2018;11:396. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00396>
- Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet.* 2012;91:703-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.015>.
- Yu CC, Ko JS, Ai T, Tsai WC, Chen Z, Rubart M, et al. Arrhythmogenic calmodulin mutations impede activation of small-conductance calcium-activated potassium current. *Heart Rhythm.* 2016;13:1716-23. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.009>.
- Wilde AM, Semsarian C, Marquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/ Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. POSITION PAPER. *Europace* 2022;24:1307-67. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
- Prakash O, Held M, McCormick LF, Gupta N, Lian LY, Antonyuk S, et al. CPVT-associated calmodulin variants N53I and A102V dysregulate calcium signalling via different mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1850:2168-76.

**Tratamiento quirúrgico de la válvula aórtica guiado por ecocardiografía transesofágica 3D en paciente con endocarditis de Libman-Sacks y síndrome antifosfolipídico**

La endocarditis de Libman-Sacks (ELS), conocida como endocarditis trombótica no bacteriana es considerada una patología no común, que puede estar asociada a otras entidades como el síndrome de anticuerpo antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico y neoplasias malignas. (1) Su característica principal son sus vegetaciones estériles en las válvulas cardíacas; a veces pueden ocurrir fenómenos embólicos. (2)

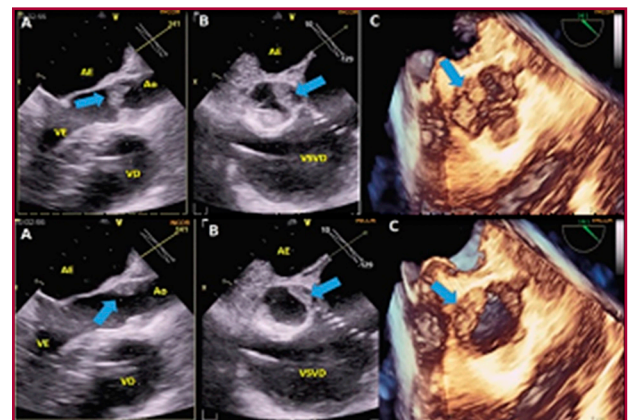
La ecocardiografía, con sus modalidades transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE) es fundamental en los periodos pre, intra y post-operatorio precoz y tardío de cirugías valvulares, por su excelente resolución temporal y espacial para el estudio anatómico y funcional de las válvulas. (3) Dichas resoluciones pueden ser representadas de forma uni o bidimensional, y más recientemente, tridimensional (3D). Las ventajas de la ecocardiografía 3D sobre los otros modos incluyen mejoras en la visualización anatómica y sus complejas relaciones con las estructuras cardíacas, cálculo de volúmenes o masa, función ventricular y auricular y disfunciones valvulares. (3)

Por ello, se presenta un caso con el propósito de resaltar la importancia de la ecocardiografía, en este caso tridimensional, en el periodo intra-operatorio como método complementario para un tratamiento quirúrgico más guiado y eficaz. Se trata de un paciente masculino de 26 años, quien fue admitido en emergencia de nuestro hospital por disnea progresiva de inicio reciente (2 meses), con empeoramiento progresivo hasta llegar a presentarse en reposo. Al examen físico se presentó taquipneico (20 rpm) e hipoxémico, con SpO<sub>2</sub> 88% en aire ambiente, frecuencia cardíaca de 80 lpm y presión arterial 110/84 mmHg, con un ritmo cardíaco regular y sin evidencia de soplo cardíacos.

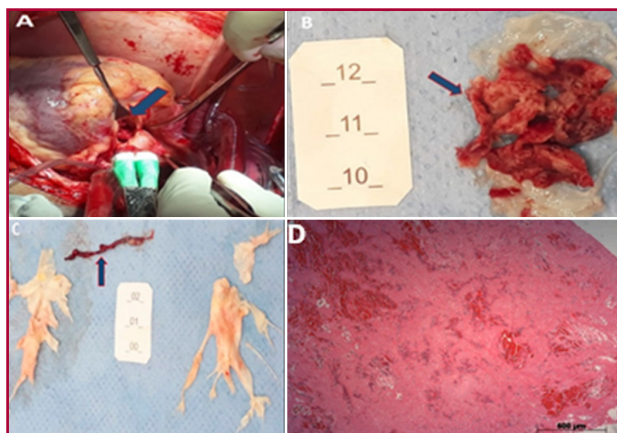
Refería una historia de síndrome antifosfolipídico (SAF), con evento de trombosis venosa profunda en miembros inferiores (TVP), y tromboembolia pulmonar crónica (TEP) con evidencias de hipertensión pulmonar. Debido a lo mencionado, se decidió internación con perspectiva de programación quirúrgica de tromboendarterectomía pulmonar. Dentro de los estudios preoperatorios, fue realizado un ETT 2D, que evidenció dimensiones de las cámaras cardíacas y función sistólica del ventrículo izquierdo normales, pero con un ventrículo derecho con disfunción discreta. La válvula aórtica (VAo) se presentó engrosada, sin otras alteraciones valvulares, y la presión sistólica de la arteria pulmonar (AP) por Doppler fue 29 mmHg. Se realizó una gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, que evidenció distribución heterogénea del radiofármaco, con áreas de hipoperfusión de los segmentos anterior y posterior del lóbulo superior derecho, con alta probabilidad de TEP. La ergoespirometría, con prueba cardiopulmonar submáxima, demostró una capacidad aeróbica y VO<sub>2</sub>

máximo disminuidos, relación VE/VCO<sub>2</sub> aumentada, y PET<sub>CO2</sub> disminuido, lo cual sugirió compromiso de la función pulmonar. En el cateterismo cardíaco derecho la presión media de la AP fue 50 mmHg y la resistencia vascular pulmonar 480 dinas.seg.cm<sup>-5</sup>. El cateterismo izquierdo no mostró evidencia de lesiones coronarias obstructivas. La angiotomografía de tórax con protocolo para TEP demostró falta de llenado parcial en el ramo lobar inferior izquierdo, con extensión a subsegmentos del pulmón izquierdo, compatible con TEP crónico. Así, se propuso la realización de tromboendarterectomía pulmonar, aceptada por el paciente.

Ya en el periodo intraoperatorio, el ETE 3D demostró VAo con engrosamiento importante, con múltiples imágenes homogéneas, hipocogénicas, móviles y de contornos irregulares en la proyección ventricular y aórtica, de 15 x 6 mm, con aspecto sugestivo de vegetaciones adheridas a los velos, que ocasionaban reducción de la superficie de coaptación de los mismos (Figuras 1, 2, 3). Además se observó una velocidad máxima del jet transvalvular de 3,3 m/s; gradiente transvalvular medio de 21 mmHg, área valvular por la ecuación de continuidad y planimetría de 1,3 cm<sup>2</sup>, con insuficiencia valvular de grado mínimo. Sin embargo, debido a la evidencia de las alteraciones morfológicas de la VAo, en vigencia del riesgo de fenómenos embólicos, se realizó un reemplazo de la VAo con una prótesis mecánica N° 23. Ambos procedimientos fueron realizados sin complicaciones. Al análisis macroscópico de la VAo se evidenció una opacificación de las válvulas semilunares con gran cantidad de material amorfo rojo oscuro adherido, de aspecto irregular (Figura 4). El examen anatomopatológico mostró un extenso trombo de fibrina con áreas de leucocitos y hematíes, compatible con endocarditis trombótica no infecciosa; las semilunares exhibían discreto engrosamiento fibroconjuntivo (Figuras 5 y 6). A los 21 días de los procedimientos, debido



**Fig. 1. Superior.** Ecocardiograma transesofágico (ETE) 2D y 3D en diástole. (A) Plano ortogonal, esófago medio, eje longitudinal 141°, engrosamiento de la válvula aórtica (flecha). (B) Eje transversal 60° vía de salida y entrada del ventrículo derecho con engrosamiento valvular (flecha). (C) Imagen tridimensional en tiempo real, vista quirúrgica con alteraciones morfológicas de la válvula aórtica (flecha). **Inferior.** ETE 2D y 3D en sístole. A, B y C con hallazgos similares.



**Fig. 2.** Imagen macroscópica. (A) Intraoperatorio de reemplazo valvular aórtico (flecha). (B) Gran cantidad de material amorfo rojo oscuro, irregular, adherido a las válvulas semilunares. (C) Trombo posterior a la tromboendarterectomía de la arteria pulmonar. (D) Examen histológico del material amorfo rojo oscuro adherido a la válvula: trombo de fibrina con áreas de hemorragia. Coloración por hematoxilina-eosina.

a la buena evolución, con mejora de la disnea sin necesidad de oxígeno suplementario, se optó por mantener la anticoagulación oral y dar el alta hospitalaria. En el seguimiento de 6 meses, el paciente mantenía estabilidad clínica, con disnea a los esfuerzos no habituales, y sin nuevos eventos embólicos.

La ecocardiografía ejerce un papel fundamental para el diagnóstico y pronóstico de valvulopatías. (4) El ETT 2D es el examen inicial para evaluación funcional y morfológica inicial de las cardiopatías valvulares. Sin embargo, en pacientes con ventana acústica inadecuada, como el presente caso, este método tiene grandes limitaciones, por lo que un excelente complemento es el ETE, que distingue con buena precisión detalles anatómicos y funcionales de las válvulas, con sensibilidad y especificidad >90% para la detección de masas como vegetaciones. (4,5) El ETE 3D en tiempo real tiene valor adicional y complementario en relación al ETE 2D en la práctica clínica, con la característica principal de proporcionar alta resolución espacial, observación multi-angular, además de buena reproductibilidad, por lo que cada vez es más utilizado. (5) Por lo tanto, se trata de un método complementario importante para el diagnóstico diferencial de masas intracardíacas. El SAF ocurre comúnmente en individuos jóvenes y adultos de mediana edad; predomina en el sexo femenino, y pueden ocurrir fenómenos tromboembólicos en el 20% de los casos, la TVP uno de los más frecuentes. Pero se puede, también, relacionar a accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y valvulopatías que requieren eventualmente reemplazo valvular. (5,6)

En el caso descrito no hubo sospecha de lesión de la VAo por el ETT 2D, que fue únicamente diagnosticada por el ETE 3D intraoperatorio. Por ello, además de la tromboendarterectomía de la AP, fue realizado el reemplazo de la VAo, debido a la presencia de las vege-

taciones (endocarditis no infecciosa), historia previa de SAF y de eventos tromboembólicos. La ecocardiografía 3D fue en este caso una herramienta fundamental.

#### **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/Material suplementario).

#### **Consideraciones éticas**

No aplican.

**Williams R. Lata Guacho**<sup>1, 2</sup>,  
**Cristhian V. Espinoza Romero**<sup>1, 2</sup>,  
**Aristóteles C. de Alencar Neto**<sup>1, 2</sup>,  
**Orival de Freitas Filho**<sup>1, 2</sup>,  
**Fabio B. Jatene**<sup>1, 2</sup>, **Luiz A. Benvenuti**<sup>1, 2</sup>,  
**Marcelo L. Campos Vieira**<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cardioneumología del Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo (InCor - HCFMUSP)

E-mail: criviceromero1510@gmail.com.

dr.williamsrata@gmail.com

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:1-42. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011>
2. Roldan CA, Sibbitt WL Jr, Qualls CR, Jung RE, Greene ER, Gasparovic CM, et al. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:973-83. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.04.012>
3. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* 2011;124:215-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028522>
4. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL Jr. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol* 2008;35:224-9.
5. Roldan CA, Tolstrup K, Macias L, Qualls CR, Maynard D, Charlton G, Sibbitt WL Jr. Libman-Sacks Endocarditis: Detection, Characterization, and Clinical Correlates by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:770-9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.02.011>
6. Moysakakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120:636-42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.024>

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:484-486.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20574>

#### **Pericarditis efuso-constrictiva y síndrome de descompresión pericárdica: abordaje multiimágenes**

La pericarditis efuso-constrictiva (PEC) es una afección en que, en presencia de derrame pericárdico sig-

nificativo, ocurre constricción cardíaca. Por su parte, el síndrome de descompresión pericárdica se define como la descompensación hemodinámica posterior al drenaje pericárdico. Ambas entidades se presentan en la población con poca frecuencia, y acarrear alta morbilidad, por lo cual es de interés su conocimiento, sospecha y tratamiento.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de un paciente masculino de 36 años, sedentario y extabaquista, quien consultó al departamento de emergencias por disnea en clase funcional II-III asociada a edemas de miembros inferiores de un mes de evolución. Al examen físico presentaba signos de insuficiencia cardíaca: taquicardia (120 lpm), TA 140/80 mmHg, ruidos cardíacos hipofonéticos, ingurgitación yugular 3/3, edemas miembros inferiores, hipoventilación en base izquierda, saturación arterial de O<sub>2</sub> 98% al aire ambiente, y abdomen distendido.

En el laboratorio no se evidenciaron alteraciones de relevancia (Hematocrito 45%, Creatinina 1,2 mg/dL; urea 25 mg/dL; plaquetas 240mil/mm<sup>3</sup>, leucocitos 9100/mm<sup>3</sup>). El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal, con complejos QRS de bajo voltaje y en la radiografía de tórax se evidenció aumento del índice cardiotorácico, con imagen en botellón (Figura 1, A).

Se realizó un ecocardiograma Doppler junto a la cama el paciente, que evidenció derrame pericárdico grave circunferencial, con máxima separación entre hojas de 7,5 mm, función ventricular izquierda conservada, colapso de cavidades derechas y vena cava inferior dilatada (Figura 1, B). Ante dichos hallazgos se decidió realización de drenaje pericárdico de emergencia, y se extrajeron 2,2 litros de líquido citrino.

El cultivo del líquido pericárdico fue positivo para *E. Coli* por lo que se inició tratamiento antibiótico dirigido; posteriormente se interpretó el hallazgo como contaminante. Por otra parte, para la evaluación de la etiología del derrame, se tomaron muestras sanguíneas para marcadores tumorales, perfil de anticuerpos, serologías (HIV, Hepatitis, CMV, VRDL, Chagas) y factores inflamatorios, que resultaron negativos.

Luego de la pericardiocentesis el paciente evolucionó con oligoanuria, somnolencia, hipotensión y frialdad distal, por lo que se realizó nuevo ecocardiograma, donde se constató disfunción biventricular con dilatación grave de cavidades derechas. Se inició soporte inotrópico endovenoso con adecuada respuesta.

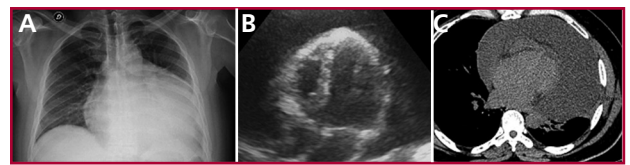
Una vez estabilizado, se solicitó una tomografía de tórax que excluyó calcificación pericárdica y mostró derrame pericárdico leve a moderado, asociado a atelectasia pasiva del parénquima pulmonar izquierdo (Figura 1, C). Se completó evaluación mediante resonancia magnética nuclear cardíaca, donde se observaron volúmenes, espesores parietales y fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservadas, deterioro de la fracción de eyección del ventrículo derecho con dilatación del mismo, dilatación biauricular, derrame pericárdico moderado y aplanamiento sistólico del septum interventricular (acentuado luego de inspiración

forzada). Se observó realce tardío de gadolinio a nivel del pericardio (Figura 2, A, B y C). Dichos hallazgos fueron compatibles con la presencia de una pericarditis efuso-constrictiva.

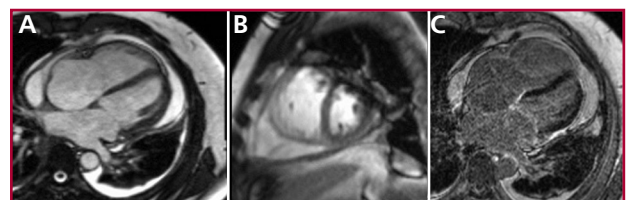
Ante el diagnóstico de constricción pericárdica se realizó cateterismo derecho donde se objetivó igualación de las presiones telediastólicas en las cavidades derechas e izquierdas, con curva de presión diastólica del ventrículo izquierdo con típica morfología en raíz cuadrada. El paciente evolucionó con mejoría hemodinámica; se logró la suspensión de soporte inotrópico dentro de las 48-72hs, y el cuadro fue interpretado como síndrome de descompresión hemodinámica. Se decidió otorgar el egreso institucional y control ambulatorio.

El paciente intercurrió nuevamente con signos de sobrecarga hídrica y recidiva de derrame pericárdico grave, asociado a adherencias pericárdicas. Se interpretó el cuadro como pericarditis efuso-constrictiva de probable etiología idiopática. Se decidió realización de pericardiectomía total con toma de muestra para biopsia del tejido pericárdico, la cual mostró en la macroscopía tejido parduzco de superficies lisas blanquecinas brillantes, al corte consistencia firme-elástica, y en la microscopía pericardio fibroso con vasos congestivos, infiltrado inflamatorio crónico a predominio perivascular, sin atipias. El procedimiento quirúrgico fue bien tolerado, sin complicaciones.

En cuanto a la etiología de la PEC, la prevalencia no está del todo clara; el 30-40% son idiopáticas o virales. Existen otras etiologías como la pericarditis secundaria a terapia radiante o a neoplasias, por quimioterapia, tuberculosa, traumática, secundaria a enfermedad renal crónica en estadio final y posterior a cirugías, entre otras, (1,2)



**Fig. 1. A:** Radiografía de tórax: evidencia índice cardiotorácico aumentado (imagen en botellón). **B:** ecocardiograma Doppler: se evidencia derrame pericárdico grave con colapso de cavidades derechas. **C:** Tomografía de Tórax: se evidencia derrame pericárdico moderado.



**Fig. 2.** Resonancia magnética cardíaca: **A:** se evidencia derrame pericárdico leve a moderado. **B:** Desplazamiento septal hacia el ventrículo en inspiración forzada. **C:** Realce tardío a nivel del pericardio.

La PEC es una forma infrecuente de síndrome pericárdico, en que la constricción cardíaca ocurre en presencia de derrame pericárdico significativo y se produce a expensas principalmente del pericardio visceral. En consecuencia, la pericardiocentesis puede producir mejoría transitoria, con recidiva del derrame y el cuadro clínico, por lo que es necesaria la pericardiectomía. (3,4) En cuanto a la pericardiocentesis, el drenaje de grandes cantidades de líquido pericárdico en poco tiempo puede llevar a dilatación grave de las cavidades derechas por descompresión y descompensación hemodinámica. Por ello, se recomienda un drenaje progresivo y paulatino. (5,6)

El abordaje multiimágenes de estas patologías pericárdicas permite no solo determinar el compromiso hemodinámico de la enfermedad, sino también identificar la etiología, tomar conductas y mejorar el manejo terapéutico del paciente, siendo esto último de gran importancia por la tórpida evolución de la enfermedad.

#### 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/Material suplementario).

#### Consideraciones éticas

No aplican.

Ángeles S. Ventura<sup>1</sup>, Julieta Denes<sup>1</sup>,  
María C. Carrero<sup>1</sup>, MTSAC, , Luciano De Stefano<sup>1</sup>, ,  
Pablo Stutzbach<sup>1</sup>, MTSAC, 

<sup>1</sup>Instituto Cardiovascular de San Isidro.  
E-mail: venturaangeles29@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Normas y Consensos. Consenso de enfermedades del pericardio. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017;85(7).
2. Hancock EW. A clearer view of effusive-constrictive pericarditis. *N Engl J Med* 2004;350:435-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp038199>
3. Sagristá-Sauleda J, Almenar L, Ferrer JA, Bardají A, Bosch X, Guindo J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en patología pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:394-412. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(00\)75105-0](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(00)75105-0)
4. Yacoub M, Quintanilla Rodríguez BS; Mahajan K. Constrictive-Effusive Pericarditis. 2022 Jan. NCBI. NIH. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519579/>
5. Sagristá-Sauleda J, Angel J, Sánchez A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Effusive-Constrictive Pericarditis. *N Engl J Med* 2004;350:469-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035630>
6. Sagristá-Sauleda J. Diagnóstico y guía terapéutica del paciente con taponamiento cardíaco o constricción pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:195-205. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(03\)76845-6](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(03)76845-6)

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:486-488.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20577>

#### Evaluación con ecocardiografía 2D y 3D de una arteria coronaria con trayecto retroaórtico

La anomalía de origen y trayecto de las arterias coronarias más frecuente es la emergencia de la arteria

circunfleja (Cx) desde el seno de Valsalva derecho o no coronariano, con un trayecto retroaórtico (con una prevalencia de 0,39%). La mayoría de las veces se trata de una anomalía aislada y es muy rara su asociación con otras anomalías congénitas. (1)

El trayecto retroaórtico de una arteria coronaria (TRAC) en el ecocardiograma se muestra como una imagen anecoica con doble pared ecogénica, que transcurre entre la aorta y las aurículas. Se debe visualizar en más de un plano para descartar un artificio. (2)

El TRAC suele ser un hallazgo incidental en el ecocardiograma, y la arteria Cx la más involucrada; con menor frecuencia puede tratarse de la arteria coronaria derecha o de la arteria coronaria izquierda por lo que es importante hacer un análisis detallado del origen y trayecto de todos los vasos.

El origen anómalo y trayecto retroaórtico de la arteria Cx se considera una anomalía benigna. Esto ha sido cuestionado por el reporte de algunos casos de infarto de miocardio o de paro cardíaco en individuos de mediana edad sin factores de riesgo coronarios y sin placas ateromatosas. (3)

Respecto de las técnicas de imágenes, el ecocardiograma 2D (ETT 2D) es clave como herramienta diagnóstica inicial especialmente en jóvenes con buena ventana acústica. Recientemente, se ha publicado la utilidad del ecocardiograma transtorácico 3D (ETT 3D) para evaluar el origen y trayecto de las arterias coronarias. El ETT 3D es un procedimiento no invasivo, rápido y el cual no proporciona irradiación a los sujetos estudiados. La angiotomografía coronaria se considera el método de elección para confirmar el diagnóstico, evaluar características anatómicas de alto riesgo y la presencia de placas asociadas. (4,5)

Acerca de las pruebas de provocación de isquemia, se indica eco estrés con ejercicio a alta carga, especialmente en individuos asintomáticos que practican actividad física de alta exigencia, o en las anomalías coronarias con características anatómicas de alto riesgo (origen en hendidura, ángulo del origen menor a 45°, trayecto intramural o enfermedad aterosclerótica asociada). Las pruebas de provocación de isquemia tienen menor sensibilidad que en la enfermedad coronaria obstructiva, por lo que un estudio negativo no descarta la posibilidad de evento isquémico si el individuo presenta características anatómicas de alto riesgo. (6)

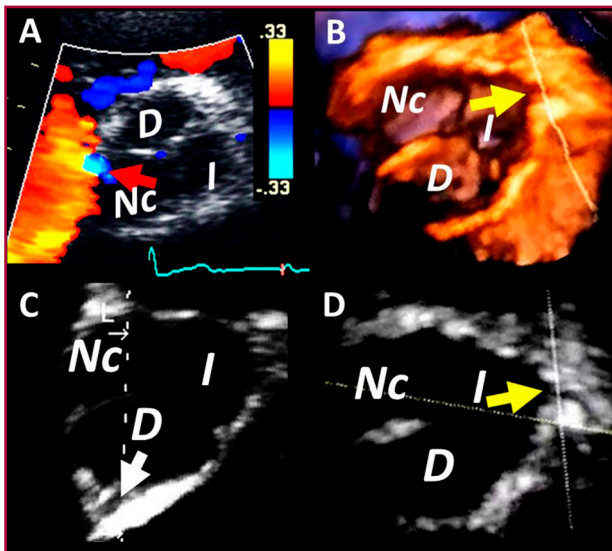
En el caso que presentamos, evaluamos una paciente femenina de 69 años, con hipertensión arterial grado I controlada que realiza actividad física de tipo aeróbico de leve a moderada intensidad tres veces a la semana con adecuada tolerancia.

El examen físico y el electrocardiograma fueron normales.

En el ETT 2D desde vistas apicales observamos una imagen con las características de TRAC. En el eje corto paraesternal izquierdo color se visualizó un flujo sistodiastólico de baja velocidad, cercano a la comisura entre el seno derecho y no coronariano (Figura 1A, no se pudo obtener señal espectral).

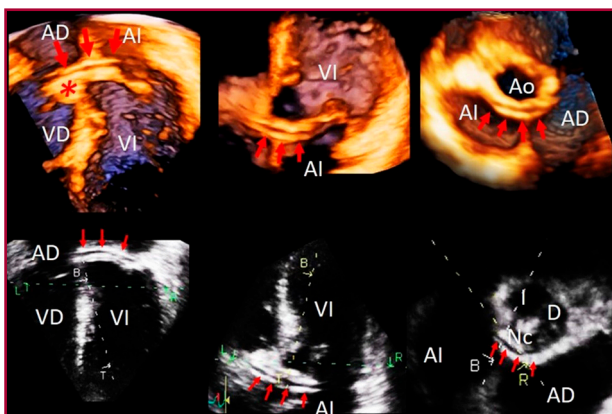
Se decidió completar el estudio con ecocardiograma transtorácico 3D (ETT 3D). Se midió el volumen de la raíz aórtica (Figura 1B) y en el análisis de reconstrucción multiplanar se pudo visualizar el origen normal de la arteria coronaria derecha (Figura 1C, flecha blanca) e izquierda (Figura 1B, D, flecha amarilla) desde sus respectivos senos de Valsalva. Con estos datos presuimos que la arteria con trayecto retro aórtico sería la arteria Cx.

Se adquirió un volumen completo desde la vista apical de 4 cámaras. En el análisis postproceso se pudo seguir el trayecto del vaso (Figura 2, panel superior) y se confirmó en varios planos que se trataba de una arteria coronaria y no de un arteficio (Figura 2, panel inferior).



AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; D: derecha; I: izquierda; Nc: no coronariana

**Fig. 1.** Vista de eje corto paraesternal izquierdo. Con ETT 2D color se observa flujo diastólico en hora 9. Resto de las vistas adquiridas con ETT 3D, en el que se visualiza origen de la arteria coronaria izquierda (flecha amarilla) y derecha (flecha blanca) desde sus respectivos senos.



AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; D: derecha; I: izquierda; Nc: no coronariana

**Fig. 2.** Panel superior, volumen completo obtenido con ETT 3D en el que se observa el trayecto retroaórtico del vaso, que rodea al seno de Valsalva no coronariano (asterisco), y pasa entre la aorta y ambas aurículas. Panel inferior, seguimiento del vaso desde vistas obtenidas a través de la reconstrucción multiplanar.

Se realizó eco estrés con ejercicio, que resultó suficiente, sin evidencias de isquemia (92% de la frecuencia máxima teórica).

En virtud de que se trata de una paciente que realiza ejercicio recreativo consideramos los estudios realizados suficientes para continuar con su actividad física habitual.

En nuestro caso el ETT 3D nos aportó datos adicionales al ETT 2D (se pudo consignar el origen de todas las arterias, confirmar el trayecto retroaórtico del vaso en planos no accesibles para el ETT 2D, evaluar la relación del vaso con estructuras adyacentes, etc).

Consideramos que el ETT 3D podría a futuro complementar al ETT 2D como herramienta inicial de diagnóstico, para luego evaluar anatomía y estratificación de riesgo con una angiotomografía coronaria.

**María E. Sánchez<sup>1</sup>, Víctor D. Darú<sup>1</sup>, MTSAC, Diego M. Lowenstein<sup>1</sup>, MTSAC, Sergio Veloso, Rosina Arbucci<sup>1</sup>, MTSAC, Sebastián García Zamora<sup>2</sup>**  
 Servicio de Cardiodiagnóstico.  
 Investigaciones Médicas. Buenos Aires. Argentina.  
 E-mail: cardiosport2021@hotmail.com

**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/Material suplementario).

**Consideraciones éticas**

No aplican.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Mancinelli A, Golino M, Miglierina E, My I, Crippa M, De Ponti R. Three Echocardiographic Signs to Identify Anomalous Origin of the Circumflex Coronary Artery from the Right Sinus of Valsalva. CASE: Cardiovascular Imaging Case Reports October 2020;4:324-7. <https://doi.org/10.1016/j.case.2020.07.008>
2. Gupta SK, Gupta A, Ramakrishnan S, Kothari SS. False positive retroaortic left circumflex coronary artery in a patient with atrial septal defect. Echocardiography. 2017;34:799-801. 1. <https://doi.org/10.1111/echo.13510>.
3. Carrión Ríos E, Valencia Serrano F, Sánchez Espino A, Fajardo Molina R. REC Imagen en cardiología. Imagen multimodal y origen anómalo de arteria circunfleja. Cardio Clinics. 2021;56:311-2. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.02.004>
4. Del Torto A, Baggiano A, Guglielmo M, Muscogiuri G, Ponton G. Anomalous origin of the left circumflex artery from the right coronary sinus with retroaortic course: A potential malign variant. J Cardiovasc Comput Tomogr 2020;14:e54-e55. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.01.021>
5. Sánchez ME, Garcia-Zamora S, Ratto R, Makhoul S, Veloso S. Pre-competitive evaluation of the coronary arteries with 3D transthoracic echocardiography Acta Cardiol 2022;1-3. <https://doi.org/10.1080/00015385.2022.2131997>.
6. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. Circulation. 2021;144:983-96. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055347>.

## La consecuencia más temida en una ecocardiografía de estrés con ejercicio. A propósito de un caso

Presentamos el caso de un paciente masculino de 66 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, portador de 4 stents coronarios. Como factores de riesgo presentaba hipertensión arterial sistémica de difícil control, dislipidemia, diabetes y obesidad, en tratamiento con valsartán, atenolol, metformina, simvastatina y ácido acetilsalicílico. Estaba asintomático en condiciones de reposo, pero refería fatiga y precordialgia leve al salir a caminar, por lo que se decidió realizar eco estrés con ejercicio en banda sin fin, de manera ambulatoria en nuestro centro.

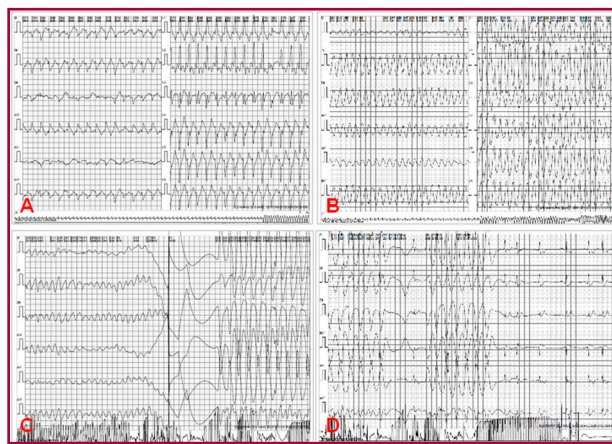
El electrocardiograma basal (ECG) mostraba bradicardia sinusal, eje conservado y conducción auriculoventricular e intraventricular normales. Como hallazgo relevante, se observaron ondas T aplanadas y negativas asimétricas de V4 a V6, DI y aVL. El ecocardiograma en reposo evidenció remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, con función sistólica global y regional conservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI, 60%), y disfunción diastólica leve. La aurícula izquierda estaba moderadamente dilatada. No se observaron valvulopatías u otras alteraciones estructurales o funcionales significativas. Es importante mencionar que, al momento de realizar el estudio, el paciente se encontraba con cifras de presión arterial aumentadas (160/90 mmHg), a pesar de haber tomado su medicación. No obstante, no manifestaba ningún tipo de síntoma, por lo que se decidió proseguir con el estudio.

Se implementó el protocolo de esfuerzo de Bruce. Durante el primer minuto de la segunda etapa del ejercicio, cuando el paciente había alcanzado el 68% de la frecuencia cardíaca prevista para su edad, se evidenció un infradesnivel del segmento ST de morfología horizontal de 1 mm desde V3 a V6. A pesar que hasta ese momento el paciente había presentado adecuada respuesta hemodinámica, sin arritmias, y solamente relataba fatiga muscular, se decidió detener la banda sin fin. Pocos segundos después comenzó a referir disnea, y a mostrarse ansioso e intranquilo. En ese instante, se observó en el monitor un registro electrocardiográfico con ritmo de QRS ancho e inicio súbito, que se interpretó como una taquicardia ventricular, que progresó a torsión de puntas y fibrilación ventricular (FV) en pocos segundos (Figura 1), con pérdida del estado de conciencia y caída.

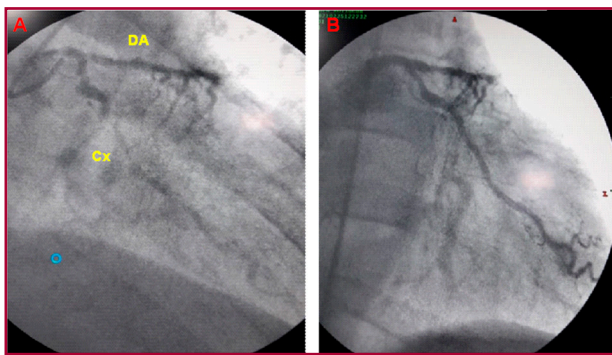
Se activó el protocolo de reanimación, en primer momento con maniobras de compresiones torácicas, seguidas de choque eléctrico con descarga de 360 joules, que revirtió la FV a ritmo sinusal, con recuperación del estado de la conciencia. La exploración ecocardiografía realizada en decúbito supino, inmediatamente después de la descarga, mostró hipoquinesia del septum anterior, pared anterior y ápex, lo cual sugería compromiso de la irrigación en el territorio de la coronaria izquierda.

Debido a las características ambulatorias de nuestro centro, se decidió derivar al paciente a un centro de alta complejidad, donde se internó en Unidad Coronaria y se realizó cinecoronariografía, que evidenció oclusión de la arteria Descendente Anterior (Figura 2), con circulación colateral desde la Coronaria Derecha y estenosis significativa en la arteria Circunfleja. El paciente fue sometido a angioplastia coronaria, con colocación de 2 stents. Egresó de la sala de Hemodinamia estable, sin complicaciones, y recibió el alta médica pocos días después. Cabe acotar que, debido a los antecedentes de arritmia maligna, su equipo médico decidió la colocación de un cardiofibrilador automático implantable.

Ya se ha demostrado la aceptable seguridad que puede llegar a tener una prueba de estrés con ejercicio, en banda sin fin o cicloergómetro. Sin embargo, algunos reportes demuestran una incidencia de complicaciones,



**Fig. 1.** Secuencia electrocardiográfica del evento **A:** Taquicardia de QRS ancho (167 lpm), con morfología de rama derecha, eje superior y signos que alertan origen ventricular (disociación AV y latido de fusión). **B:** Progresión a Taquicardia ventricular polimorfa tipo Torsade de Pointes. **C:** Descarga con desfibrilador. **D:** Salida a Ritmo sinusal.



**Fig. 2.** Coronariografía. **A:** Inyección de contraste en el tronco de la coronaria izquierda, donde se observa oclusión de la arteria Descendente Anterior y lesiones significativas en la Circunfleja. **B:** Inyección de contraste posterior a angioplastia con stents en arteria Circunfleja con restablecimiento del flujo.

infarto agudo de miocardio y muerte súbita de aproximadamente 1 por cada 2000 o 2500 pruebas. (1,2) Nuestro caso es un ejemplo de que las complicaciones potencialmente mortales a pesar de su baja frecuencia, deben seguir siendo consideradas durante la realización de estos estudios, particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria, ya que la actividad física puede comportarse como un desencadenante de espasmo coronario o aumentar el desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno, convirtiendo áreas miocárdicas isquémicas en sustrato arritmogénico para taquicardia y fibrilación ventricular.

Un dato a destacar es que el paro cardíaco que experimentó el paciente fue durante los primeros segundos de la recuperación, lo cual coincide con una revisión retrospectiva de 10 751 pruebas de esfuerzo limitadas por síntomas, donde se observaron 5 paros cardíacos durante los primeros 4 minutos de la etapa de recuperación, con sobrevida de los 5 pacientes gracias a la implementación de la terapia con desfibrilación. (3)

La presentación clínica de la arritmia ventricular secundaria a isquemia aguda es variable; se refieren palpitations, disnea o dolor torácico particularmente en arritmias estables y clínicamente tolerables, que dependen especialmente de la frecuencia cardíaca alcanzada, la presencia de conducción retrograda, la función ventricular basal y la integridad de los mecanismos compensatorios periféricos. Por otro lado, existe un grupo de pacientes que debutan con taquicardias ventriculares hemodinámicamente inestables o fibrilación ventricular, con desenlaces como el síncope o muerte súbita, similar a lo ocurrido en este caso. (4)

Si se analizan las características y secuencia electrocardiográfica del evento, podemos señalar que se inicia con una taquicardia de QRS ancho con criterios sugestivos de origen ventricular, región inferolateral, que puede ser correlacionado con lo mostrado en la cinecoronariografía, donde se halló compromiso de ese territorio por lesiones significativas en la arteria Circunfleja. Posteriormente la arritmia progresó a una taquicardia ventricular polimorfa tipo torsión de puntas, que desencadenó la fibrilación ventricular (Figura. 1). Este comportamiento es frecuentemente visto cuando se trata de etiología isquémica, a diferencia de lo que ocurre con otras causas que se manifiestan con taquicardias ventriculares monomórficas. (5)

En conclusión, sigue siendo esencial que el personal a cargo de realizar este tipo de estudio se encuentre

entrenado para el reconocimiento de criterios de suspensión de la prueba o ecocardiograma de esfuerzo y la ejecución de protocolos de emergencia, que incluyan el conocimiento sobre maniobras de reanimación cardiopulmonar y manejo de desfibriladores, con la finalidad de mitigar y resolver complicaciones.

#### **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/Material suplementario).

#### **Consideraciones éticas**

No aplican.

**José Manuel Rivero<sup>1</sup>, Lucas Mugica<sup>1</sup>,  
Hugo Ruíz<sup>2</sup>, Giorla Mendoza<sup>1</sup>,  
Gonzalo Salamanca<sup>1</sup>, Adrián Lamarque<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Ecocardiografía. Instituto de Diagnóstico Cardiovascular de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Electrofisiología. Instituto de Diagnóstico Cardiovascular de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

José Manuel Rivero: riverojose24@gmail.com

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kharabsheh S, Al-Sugair A, Al-Buraiki J, Farhan J. Overview of Exercise stress testing. *Ann Saudi Med* 2006;26:1-6. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2006.1>
2. Gibbons LW, Mitchell TL, Gonzalez V. The safety of exercise testing. *Prim Care* 1994;21:611-29.
3. Cobb LA, Weaver D. Exercise: A Risk for Sudden Death in Patients With Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:215-9:215-9. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80284-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80284-4)
4. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.010>
5. Benito B, Mack J. Ventricular Tachycardia in Coronary Artery Disease. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:939-95. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.027>

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:490-491.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20571>

## Discurso de cierre del acto académico 2022

### *Closing Speech of the 2022 SAC Academic Ceremony*

Autoridades de la Academia Nacional de Medicina, Autoridades de Sociedades internacionales, Autoridades de la Sociedad Argentina de Cardiología, de la Fundación Cardiológica y de la Revista Argentina de Cardiología,

Colegas, señoras, señores:

Cuando se inicia un ciclo se llega lleno de sueños, promesas y expectativas.

Pero ahora al final de la gestión llega el momento de pasar revista a lo actuado y de exponer cuánto de todo aquello que nos propusimos se ha convertido en realidad.

Expongo aquí, entonces, un breve resumen de la gestión:

Hemos avanzado en el proyecto educativo para la creación de un instituto universitario en sus tres ramas: la académica con el desarrollo del programa de ocho maestrías, investigación y extensión universitaria con el apoyo de la Fundación Cardiológica Argentina.

En los Distritos País realizamos 10 jornadas regionales y creamos el distrito de Santa Fe, que era un reclamo de los cardiólogos de la zona.

Creamos tres nuevos Consejos: de Salud Digital, de Cardiología en el Adulto Mayor y de Cardiología Genética.

El Área de Investigación llevo adelante 12 registros, algunos de ellos nacionales y otros regionales o internacionales.

Avanzamos en la firma de acuerdos de cooperación con sociedades y asociaciones afines y con universidades nacionales y privadas.

Participamos de números congresos regionales e internacionales aportando participantes de la SAC.

Avanzamos en numerosas acciones conjuntas con el ACC (Beca para residentes, Jeopardy Competition y Seminario en investigación), ESC (Daily Highlights y Renovación MOU por 4 años), AHA (Global Roundtable, campaña con Corazón y Mujer, WikiCardio y Fundación), WHF (documento final del roadmap colesterol, Premio "Proyectos que celebran el Día Mundial del Corazón", la incorporación de Wikicardio a la WHF).

En la Revista Argentina de Cardiología mejoramos el manejo del envío de material y la asignación

a árbitros de manera anónima y creamos una página independiente que permite subir el contenido de esta en formato HTML además de PDF.

Avanzamos en la informatización de la SAC con la creación del Área de Estadísticas y Métrica. La misma nos permite conocer la integración de nuestro padrón de socios, asistentes a cursos, actividades virtuales y congresos y la distribución por sexo, edad, y zona de residencia y compararla con la de años previos para mejorar nuestra oferta educativa. A modo de ejemplo estamos orgullosos de haber completado la formación teórica de 2262 nuevos cardiólogos desde el año de la creación del curso hasta fecha. El número de alumnos subió de 39 en el inicio a casi 300 en la actualidad.

Para finalizar quisiera decir que realizamos el Congreso virtual de Imágenes en Cardiología con más de 1000 acreditados, el Congreso Argentino de Cardiología en formato presencia con más de 12000 inscriptos, apoyamos en los primeros meses a FCA hasta lograr su autosustentabilidad perdida a causa de la pandemia, saldamos gran parte de las deudas con sociedades internacionales y llegamos al final de la gestión con superávit que permite planificar el inicio del año 2023 sin sobresaltos.

Debo resaltar que todo lo actuado es el resultado del trabajo de un gran equipo.

Quiero agradecer a la mesa directiva que me acompañó, especialmente al Dr. Majul y al Dr. Mauro por sus sabios consejos. A todo el staff por todos sus esfuerzos para que la SAC continúe ocupando un lugar destacado en la comunidad científica. A la industria por su apoyo en este periodo de transición hacia la presencialidad. A mi mujer por acompañarme incondicionalmente. Y quisiera terminar con algo que repetí en cada lugar que me tocó visitar: como presidente de la SAC me siento orgulloso del esfuerzo que todos los miembros hacen, aun en las precarias condiciones en la que se encuentra el sistema de salud, para ser cada día un poco mejores, para brindar lo mejor de sí a sus pacientes.

Muchas gracias

**Héctor Deschle**<sup>MTSAC, </sup>

Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología



# Listado de Artículos 2022

(CORRESPONDIENTE A LOS NROS. 1, 2, 3, 4, 5 Y 6)

## EDITORIALES

- Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2021, **1**
- La importancia de los registros para nuestros paciente, **6**
- Corazón cálido y fuerte con strain: la nueva normalidad en el laboratorio de eco-estrés, **93**
- Estrategia antitrombótica óptima en SCASEST: ¿es la edad sólo un número? **95**
- De las guías al mundo real: el conocimiento como solución para implementar la evidencia, **151**
- Doble puente mamario en la revascularización de tronco de coronaria izquierda, **173**
- El ejercicio físico, una parte inexcusable del tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar, **245**
- Registro Nacional Argentino de Resonancia Cardíaca (RENAREC). Una valiosa iniciativa, única en América Latina, **248**
- La importancia de la ecocardiografía volumétrica de estrés: la reserva contráctil en el laboratorio de Eco Estrés, **355**
- Los factores de riesgo cardiovascular, la violencia y la inequidad nos afectan a todos, **338**
- ¡La imagen no es la enfermedad! **401**
- COVID-19 y el corazón: ¡Cuánto nos queda aún por aprender! **403**

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- Contribución del acortamiento longitudinal y circunferencial al volumen sistólico y fracción de eyección en la estenosis aórtica grave, **8**
- Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología, **15**
- Comparación de resultados inmediatos y a mediano plazo de la anastomosis de Blalock-Taussig vs. la colocación de stent en tracto de salida de ventrículo derecho en neonatos sintomáticos con tetralogía de Fallot, **25**
- Terapia de resincronización cardíaca. Incidencia y mecanismos involucrados en la reducción de la insuficiencia mitral funcional, **31**
- Efectos cardioprotectores de implantes subcutáneos de liberación crónica de carvedilol en ratas espontáneamente hipertensas, **36**
- Hipertensión nocturna y eventos cardiovasculares en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, **43**
- Trasplante Cardíaco en Miocardiopatía Chagásica: 23 años de experiencia en un centro de referencia, **50**
- Fisiopatología y pronóstico de la deformación longitudinal regional durante el eco estrés con dipiridamol, **98**
- Antiagregación en síndrome coronario agudo no ST en adultos mayores - Hipótesis Popular Age, **105**
- Implante alto de las válvulas autoexpandibles con la técnica de "Cusp-Overlap", una estrategia para disminuir la necesidad de marcapasos en el implante percutáneo de válvula aórtica. Evolución a 30 días, **112**
- Características generales y evolución según el índice de masa corporal en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio en Argentina. (Registro ARGEN-IAM-ST), **120**
- Investigación anatómica del ápex cardíaco, **125**

- Resultados preliminares del Registro Prospectivo de Pacientes con Desórdenes Hipertensivos del Embarazo en un centro de la Ciudad de Buenos Aires, **131**
- Detección de fibrosis en imágenes de cine de resonancia cardíaca mediante el uso de técnicas de inteligencia artificial, **137**
- Evaluación del Orbit Bleeding Risk Score como predictor de sangrado mayor en pacientes con síndrome coronario agudo, **175**
- Cirugía de revascularización coronaria sin bomba con 2 arterias mamarias en la enfermedad del tronco ¿genera beneficio en la mortalidad a 10 años? **181**
- Seguimiento a largo plazo de la cirugía de revascularización coronaria según la presencia o no de enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda, **188**
- INOCA: Evaluación no invasiva de los mecanismos fisiopatológicos mediante CZT-SPECT, **194**
- Actitudes y prácticas clínicas en la insuficiencia cardíaca en médicos de Argentina, **203**
- Registro Nacional Argentino de Resonancia Cardíaca (RENAREC), **250**
- Caracterización clínica, diagnóstica y pronóstica de los pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar antes y durante la COVID-19, **257**
- Rehabilitación cardiorrespiratoria en hipertensión pulmonar: experiencia en un centro de referencia, **265**
- Valores de referencia de T1 mapping en individuos sanos en Resonancia Magnética Cardíaca 3.0 Tesla. Relación con edad y sexo. Comparación con diferentes poblaciones, **273**
- Tiempos de reperfusión de un programa guiado por telemedicina para la atención del infarto agudo de miocardio con elevación del ST en la Provincia de La Pampa, **280**
- Compromiso cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19: ¿realidad o fantasía? **287**
- Equidad laboral, violencia de género y factores de riesgo cardiovascular en especialistas en cardiología argentinos, **340**
- Reserva contráctil por fracción de eyección sola, o con elasticidad. ¿Cuál es el mejor predictor de eventos luego de un Eco Estrés sin isquemia? **346**
- Rol del volumen conducido como mecanismo compensador de la disfunción de aurícula izquierda en la estenosis aórtica grave, **405**
- Imágenes híbridas de tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética en el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca. Experiencia piloto, **414**
- Patrones de injuria miocárdica en pacientes recuperados de COVID-19: hallazgos en estudios de Resonancia Magnética Cardíaca y su pronóstico, **421**
- Injuria cardíaca post covid-19 y su relación con la severidad del cuadro agudo, los síntomas persistentes y la vacunación, **429**
- Valoración de la reserva contráctil y cronotrópica en estudios de eco estrés negativos para isquemia miocárdica, **437**
- Miocardio no compacto ¿Puede no ser una enfermedad? Razonamiento crítico sobre 140 miocardios no compactos evaluados con Resonancia Magnética Cardiovascular, **444**
- Registro OBELISCO-SAC. OBservaciones de cLinicas, Instituciones y Servicios de Cardio-Oncología SAC, **452**

## IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

- Escotadura costal en la coartación aórtica (Signo de Roesler), **312**
- Del transductor ecográfico al bisturí: correlación anatómica entre las imágenes ecocardiográficas y los hallazgos quirúrgicos en la enfermedad de la válvula mitral nativa y protésica, **473**
- Aneurisma vs Pseudoaneurisma pseudoaneurisma ventricular izquierdo. Ser o no ser, esa es la cuestión, **479**

## ARTÍCULOS BREVES

- Endocarditis infecciosa luego del implante de válvula aórtica por cateterismo, **57**
- Efecto del orden de las preguntas de selección múltiple en los resultados de exámenes de cardiología, **141**
- Estudio AHORA 6: Angioplastia coronaria con alta HOSPITALARIA Rápida en 6 horas, **215**
- Características de pacientes hospitalizados en Unidad Coronaria del Hospital Provincial Neuquén por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), **219**
- Seguimiento de graduados de la Carrera de Médico Especialista en cardiología de la Universidad de Buenos Aires. Experiencia del Hospital Cosme Argerich, **353**
- Utilidad de la resonancia magnética cardíaca en pacientes con distrofias neuromusculares (distrofia neuromuscular de Duchene/Becker/), **359**
- Prolapso de válvula mitral familiar maligno, **462**

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Fibrilación auricular en el atleta: ¿Adaptabilidad es sinónimo de riesgo? **62**
- El riñón en el trasplante cardíaco, relato de una travesía, **146**
- Niveles elevados de lipoproteína (a) y riesgo de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica: una revisión sistemática, **224**
- Uso actual de la aspirina como agente antitrombótico: ¿droga vigente u obsoleta? **294**
- Tejido adiposo epicárdico como predictor de enfermedad coronaria. ¿Un nuevo parámetro para la estratificación del riesgo cardiovascular? **304**
- Miocardiopatía arritmogénica. Genes y proteínas desmosómicas, **370**
- Uso de benzodiazepinas en el manejo de la Hipertensión Arterial, **375**
- Disyunción del anillo mitral: estado actual, **465**

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

- El médico del futuro, **363**
- El corazón helicoidal y la consecuente observación anatómica espacial sobre sus cámaras, **469**

## ANÁLISIS HISTÓRICO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS IDEAS

- La inspiración en el arte médico, **69**
- Padua y la circulación de la sangre, **152**
- El rechazo al descubrimiento de Harvey, **231**
- IBN an-NAFIS. La circulación menor, **310**
- Miguel Serveto. La circulación pulmonar a la hoguera, **380**
- Agnesia de la arteria pulmonar izquierda en paciente con tromboembolismo pulmonar agudo, **382**
- Fibroelastoma papilar: un tumor benigno que puede provocar consecuencias devastadoras, **383**
- Síndrome de robo coronario-subclavio: una causa no tan infrecuente de síndrome coronario agudo, **385**
- Reparación de Coartación de aorta en paciente prematuro con un peso de 1180 gr, **387**
- Leonardo Da Vinci. Investigaciones cardíacas, **482**

## CARTAS CIENTÍFICAS

- Pseudoaneurisma de válvula mitral secundario a endocarditis infecciosa por Escherichia Coli BLEE, **70**

- Desafíos terapéuticos del bloqueo AV congénito marcapaseado por largo plazo, **71**
- Pseudoaneurisma micótico femoral roto por Salmonella, **73**
- Rabdomiolisis provocada por atorvastatina. Utilidad de la evaluación de polimorfismos genéticos, **75**
- Ablación como tratamiento de una bradicardia sintomática. Primera experiencia argentina, **153**
- Falla hepática aguda por amiodarona endovenosa, una complicación infrecuente pero potencialmente fatal, **155**
- Tratamiento farmacomecánico en trombosis venosa profunda en variante anatómica de Síndrome May-Thurner, **156**
- Enfermedad carcinoide del corazón, **158**
- Necrosis isquémica digital de miembro superior por síndrome de opérculo torácico, **233**
- Manejo de un paciente prematuro de 1460 gr con Tetralogía de Fallot ductus dependiente, **235**
- Hipertensión Pulmonar por Dasatinib en un paciente de los Andes peruanos a 3660 m (Gran Altitud), **237**
- Resultados quirúrgicos en la rehabilitación de ramas pulmonares hipoplásicas continuas en pacientes menores de 6 meses. Experiencia de un centro, **239**
- Aneurisma del tronco braquiocefálico. Una rara entidad, **242**
- Túnel aorto-ventricular izquierdo, **314**
- Hemorragia intracraneal y enfermedad coronaria sintomática como forma de presentación de enfermedad de moyamoya en un paciente adulto, **315**
- Autopsia molecular en una niña con muerte súbita cardíaca. Enfoque práctico de los familiares sobrevivientes, **483**
- Tratamiento quirúrgico de la válvula aórtica guiado por ecocardiografía transesofágica 3D en paciente con endocarditis de Libman-Sacks y síndrome antifosfolípido, **485**
- Pericarditis efuso-constrictiva y síndrome de descompresión pericárdica: Abordaje Multi-imágenes, **486**
- Evaluación con ecocardiografía 2D y 3D de una arteria coronaria con trayecto retro aórtico, **488**
- La consecuencia más temida en una Ecocardiografía de Estrés con ejercicio. A propósito de un caso, **490**

## CARTA AL EDITOR

- Mnemotecnia para no llegar tarde en insuficiencia cardíaca avanzada: RECUÉRDAME, **319**

## IN MEMORIAM

- Fallecimiento del Dr. Adolfo José de Bold, **78**
- Roberto Boughen, **81**
- Adiós a Herman Schargrotsky, **82**
- Requiem para María Cristina Zurrú, **83**

## PUBLICACIONES DESTACADAS

- Desde el punto de vista del cardiólogo **84, 161, 321, 390**

## PUBLICACIONES DESTACADAS EN CIENCIAS BÁSICAS

- Plasticidad cerebral y cambios conductuales y cognitivos en la insuficiencia cardíaca, **91**
- Diferencias sexuales en la respuesta al ejercicio en la insuficiencia cardíaca asociada al síndrome metabólico, **169**
- Las metaloproteasas de matriz como potencial blanco para tratar el envejecimiento vascular, **333**

## CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

- El nuevo desafío: la presencialidad. SAC a puertas abiertas, **92**
- Crecer en la modernidad, **170**
- La educación médica continua como eje del desarrollo, **244**
- El Congreso Argentino de Cardiología y la SAC en el mundo, **334**
- La SAC avanza en la presencialidad, **400**
- Discurso de cierre del acto académico 2022, **492**



**VOL 90**  
**ENERO-DICIEMBRE 2022**

# Índice de Autores

(CORRESPONDIENTE A LOS NROS. 1, 2, 3, 4, 5 Y 6)

|                                |              |                                 |              |                                  |          |
|--------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|----------------------------------|----------|
| Absi, Daniel O.....            | 50           | Bastarrica, María Elena.....    | 125, 469     | Campos Viera, Marcelo L.....     | 485      |
| Adaniya, María E.....          | 8, X         | Beber, Estefanía.....           | 194          | Caponi, Gaspar.....              | 57, 112  |
| Alló, Miguel A.....            | 36           | Beigelman, Ricardo.....         | 242          | Carnero, Guillermo A.....        | 31       |
| Allub, Alejandro.....          | 25           | Belcastro, Fernando.....        | 294          | Carranza, Andrea.....            | 36       |
| Alonzo, Claudia.....           | 83           | Bellido, Claudio.....           | 78           | Carrera Ruiz, Juan P.....        | 73       |
| Álvarez, Daniela.....          | 70           | Belziti, César A.....           | 146          | Carreras Costa, Francisc.....    | 125, 469 |
| Ameri, Aldana S.....           | 50           | Benvenuti, Luiz A.....          | 489          | Carrero, María Celeste.....      | 486      |
| Amor, Miguel.....              | 98           | Beraudo, Mario.....             | 125, 469     | Carrizo, Álvaro D.....           | 359      |
| Amrein, María E.....           | 31           | Bernabeu, Ezequiel.....         | 36           | Carrizo, Víctor.....             | 359      |
| Andersen, Gustavo F.....       | 73           | Bertolotti, Alejandro M.....    | 50           | Casabé, Horacio.....             | 57, 81   |
| Andrés, Abel.....              | 385          | Bevacqua, Robertino.....        | 233          | Casas, Jorge.....                | 250      |
| Andreu, Mauro F.....           | 265          | Bilbao, Jorge.....              | 188          | Cassaglia, Pablo.....            | 312      |
| Ansonnaud, Germán.....         | 153          | Bin, Eliana.....                | 36           | Castillo Costa, Yanina.....      | 120, 340 |
| Antzelevich, Charles.....      | 483          | Biondi-Zoccai, Giuseppe.....    | 95           | Castro Conde, Beatriz Ares.....  | 75       |
| Aponte, Ingrid.....            | 257          | Blanco, Pilar Neira.....        | 75           | Cayré, Raúl.....                 | 444      |
| Aquieri, Analía.....           | 375          | Blanco, Rodrigo I.....          | 353          | Centeno, Sergio A.....           | 215      |
| Arbucci, Rosina.....           | 98, 346, 488 | Bobadilla Jacob, Pamela.....    | 429          | Cerezo, Gustavo.....             | 294      |
| Arregi, Amaia.....             | 385          | Boggio, Paula.....              | 382          | Cervetti, Manuel Roque.....      | 173      |
| Asch, Federico.....            | 403          | Bono, Leandro A.....            | 353          | Cestari, Horacio G.....          | 353      |
| Astesiano, Alfredo.....        | 382          | Bonorino, José.....             | 156, 188     | Charask, Adrián.....             | 120      |
| Astesiano, Andrea.....         | 382          | Boscán Pico, Lisbeth Y.....     | 239          | Chavín, Carolina.....            | 437      |
| Atamañuk, Andrés N.....        | 265          | Botas, M. Alicia.....           | 73           | Chiappetta, Diego.....           | 36       |
| Avaca, Horacio.....            | 75, 480      | Brandeburgo, Sergio D.....      | 215          | Chiostrri, Benjamín.....         | 235      |
| Avalos Oddi, Alejandra.....    | 340          | Brocal Ocampo, Lorena.....      | 280          | Chirino Navarta, Daniel A.....   | 175      |
| Avayú, Daniel.....             | 242          | Buchholz, Bruno.....            | 91, 169, 333 | Cimbaro Canella, Juan Pablo..... | 15       |
| Avila-Carrión, Graciela.....   | 237          | Buffa, Horacio.....             | 280          | Cintora, Federico.....           | 250      |
| Ayala-Bustamante, Leonor.....  | 237          | Burbano Caicedo, Johnny.....    | 437          | Clos, Esteban.....               | 480      |
| Azar, Irma.....                | 25           | Burgos, Lucrecia M.....         | 203, 319     | Clusa, Manuel.....               | 188      |
| Azzato, Francisco.....         | 370          | Burgos, Mario A.....            | 359          | Colimodio, Paulo.....            | 156      |
| Baez, Lilian.....              | 219          | Cabo, Constanza P.....          | 437          | Constantín, Ivan.....            | 287      |
| Bagnati, Rodrigo.....          | 224          | Cabrera, Facundo.....           | 137          | Contreras, Alejandro.....        | 25       |
| Baratta, Sergio.....           | 188          | Cáceres Monié, César.....       | 71           | Coral, Diana C.....              | 257      |
| Barbagelata, Leandro.....      | 224          | Cáceres, Leonardo.....          | 340          | Coronel, María Lorena.....       | 15, 203  |
| Barbosa, Osvaldo A.....        | 315          | Cachafeiro Pin, Ana Isabel..... | 75           | Correa Sadouet, Camila.....      | 131      |
| Barcos, Javier César.....      | 71           | Calabrese, Germán.....          | 452          | Cortigiani, Lauro.....           | 335      |
| Barisani, José Luis.....       | 15           | Calandrelli, Matías.....        | 137          | Corzo, Sofía María.....          | 43       |
| Baro Vila, Rocío C.....        | 319          | Calderón, Gustavo J.....        | 175          | Costabel, Juan P.....            | 105, 294 |
| Barranco, Miguel.....          | 8, 405       | Campisi, Roxana.....            | 414          | Costantini, Ricardo A.....       | 156      |
| Barreno Martínez, Boris R..... | 237          | Camporrotondo, Mariano.....     | 181          | Cotella, Juan I.....             | 473      |

|   |                    |                                    |          |   |               |
|---|--------------------|------------------------------------|----------|---|---------------|
| Cremaschi, Vanina B. ....                   | 280                | Fierro, Diana M. ....              | 257      | Idiazabal Rodriguez, Uxue .....           | 155, 383      |
| Creta, Victoria .....                       | 304                | Fonseca, Sebastián R. ....         | 62       | Iglesias, Julieta S. ....                 | 175           |
| Crosa, Verónica Lia .....                   | 340                | Fraguas, Hugo .....                | 57, 112  | Indavere, Agustín .....                   | 429           |
| Cuenca del Rey, Andrés .....                | 156                | Frontera, Esteban .....            | 120      | Irazusta, Martín .....                    | 314           |
| Curiale, Ariel H. ....                      | 137                | Furmento, Juan .....               | 294      | Izaguirre, Andrés .....                   | 83            |
| Curotto, Valeria .....                      | 131                | Gagliardi, Juan A. ....            | 120, 353 | Jaimovich, Guillermo .....                | 250, 462      |
| D'Amico, Andrés .....                       | 273, 421           | Galizio, Néstor O. ....            | 31       | Jatene, Fabio B. ....                     | 485           |
| D'Imperio, Heraldó .....                    | 120                | Galli, Amanda .....                | 141      | Jeevanandam, Valluvan .....               | 473           |
| Damonte, Marcelo .....                      | 233                | Galli, Matia .....                 | 95       | Jensen, Hernán .....                      | 131           |
| Darú, Víctor D. ....                        | 488                | Gallo, Juan Cruz .....             | 414      | Jiménez, Pablo .....                      | 137           |
| de Alencar Neto, Aristóteles C. ....        | 485                | Gambarte, Jimena .....             | 452      | Juaneda, Ignacio .....                    | 25            |
| De All, Jorge .....                         | 131                | Gamboa, Paul .....                 | 57, 112  | Kazelian, Lucía R. ....                   | 141, 353      |
| de Anquín, Lucrecia .....                   | 25                 | Gandino, Ignacio J. ....           | 265      | Kohan, Mario R. ....                      | 280           |
| de Freitas Filho, Orivas .....              | 485                | García Botta, Teresa .....         | 153      | Krause, Sofia .....                       | 156           |
| de los Santos, Antonio Raúl .....           | 78                 | García Brasca, Daniela .....       | 15       | Krauss, Juan .....                        | 224           |
| De Santos, Mariela .....                    | 70                 | García Chamorro, Luis G. ....      | 43       | Labadet, Carlos .....                     | 62            |
| De Stefano, Luciano .....                   | 250, 273, 421, 486 | García Delucis, Pablo .....        | 314      | Lalor, Nicolás .....                      | 105           |
| De Zan, Macarena .....                      | 250                | García Zamora, Sebastián .....     | 488      | Lamarque, Adrián .....                    | 490           |
| Del Castillo, Santiago I. ....              | 250                | García, Adriana .....              | 480      | Lang, Roberto M. ....                     | 473           |
| Della Cella Figueredo, Rosario .....        | 50                 | Garmendia, Cristian .....          | 105      | Lapresa, Susana .....                     | 141           |
| Denes, Julieta .....                        | 486                | Garrido, Ignacio .....             | 215      | Lardies, Julieta .....                    | 265           |
| Denner, Germán .....                        | 43                 | Gastaldello, Nicolás .....         | 346      | Lata Guacho, Williams R. ....             | 485           |
| Deschle, Héctor 92, 170, 244, 334, 400, 492 |                    | Gauna, José .....                  | 158      | Lax, Jorge A. ....                        | 452           |
| Diez, Mirta .....                           | 319                | Gaya, Martín V. ....               | 359      | Leonardi, Mariela .....                   | 175           |
| Dionisio, Gabriel F. ....                   | 215                | Gimeno, Graciela .....             | 141      | Lerman, Jorge .....                       | 1             |
| Dizeo, Claudio .....                        | 175                | Giordanino, Elian F. ....          | 50       | Lev, Gustavo .....                        | 57, 112       |
| Dorsch, Jeremías D. ....                    | 8, 405             | Gobbo, Magalí Y. ....              | 194      | Litewka, Diego F. ....                    | 265           |
| Dossi, Daiana .....                         | 294                | Gómez, Alejandra M. ....           | 315      | Lobianco, Mirta D. ....                   | 141           |
| Doval, Hernán C. ....                       | 363                | Gómez, Jorge .....                 | 235      | Lobo, Martín .....                        | 224           |
| Duckwen, Florencia .....                    | 153                | Gómez, Luis Enrique .....          | 265      | López Castro, José .....                  | 75            |
| Dzembrowski, Leonel .....                   | 242                | González, Francisco .....          | 314      | López de Munaín, María Nieves .....       | 414           |
| Elencwajg, Benjamín .....                   | 469                | González, José L. ....             | 31       | Lowenstein Haber, Diego M. 98, 125, 346,  | 469, 488      |
| Elorriaga Madariaga, Ane .....              | 155, 383, 385      | González, Silvia Consuelo .....    | 8, 405   | Lowenstein, Jorge. 98, 125, 346, 401, 401 |               |
| Epstein, Eduardo D. ....                    | 429                | Goral, Jorge L. ....               | 242, 315 | Lozano-Jiménez, Sara .....                | 245           |
| Espinosa, Ezequiel .....                    | 273, 421           | Grancelli, Hugo .....              | 141      | Lux, Bárbara G. ....                      | 437           |
| Espinoza Romero, Cristhian V. ....          | 485                | Granillo, Marcos .....             | 70       | Madsen, Elizabeth .....                   | 50            |
| Espinoza, Juan .....                        | 181                | Guerchicoff, Alejandra .....       | 483      | Makhoul, Silvia S. ....                   | 452           |
| Estofán, Mariano .....                      | 250                | Guerchicoff, Marianna .....        | 483      | Malagrini, Ramiro .....                   | 312           |
| Etcheverry, María C. ....                   | 215                | Guevara, Artemio A. ....           | 25       | Malano, Damián J. ....                    | 43            |
| Falconi, Mariano .....                      | 224                | Guevara, Ernesto .....             | 31       | Maldonado, Sebastián .....                | 462, 483      |
| Farfán, Roberto .....                       | 315                | Gutiérrez, Guillermo .....         | 188      | Mallama, Carlos A. ....                   | 315           |
| Fava, Carlos .....                          | 57, 112            | Hernández Duarte, Mercedes C. .... | 239      | Marino, Javier .....                      | 15            |
| Favaloro, Liliana E. ....                   | 31, 50             | Higa, Claudio .....                | 304      | Martínez de Bourio Uriarte, Rafael .....  | 383           |
| Favaloro, Roberto R. ....                   | 31, 50             | Hita, Alejandro .....              | 188      | Martínez, Liliana .....                   | 346           |
| Fernández Estaiye, Luciano M. ....          | 280                | Höcht, Christian .....             | 36       | Masoli, Osvaldo H. ....                   | 194           |
| Fernández, Horacio .....                    | 188                | Hozbor, Andrea .....               | 235      | Masson, Walter .....                      | 224, 304, 429 |
| Fernández, Julio R. ....                    | 359                | Huerin, Melina S. ....             | 429      | Mátar, Franco .....                       | 382           |
| Fernández, Rubén .....                      | 280                | Humphreys, Juan Durnford .....     | 71       | Mato, Germán .....                        | 137           |
| Ferreira Fernández, Sergio .....            | 233                | Ibaceta Alaniz, Eduardo A. ....    | 437      |   |               |

|  |              |                                     |          |  |               |
|--|--------------|-------------------------------------|----------|--|---------------|
| Maya Quevedo, José.....                      | 237          | Parrilla, Leandro.....              | 105      | Rosa, Daniel.....  | 194           |
| Mazuquín, Andrés.....                        | 43           | Pasquevich, Viviana.....            | 70       | Ruano, Carlos.....   | 105           |
| Mc Murray John JV.....                       | 6            | Peirone, Alejandro.....             | 25       | Rubilar, Bibiana.....                                      | 340           |
| Meduz, Jorgelina.....                        | 137          | Pellicciari, Ramiro M.....          | 235, 387 | Ruíz Guiñazú, Francisco.....                               | 235           |
| Melchiori, Renzo.....                        | 188          | Perazzo, Florencia.....             | 452      | Ruíz Mori, Enrique.....                                    | 237           |
| Mendieta Chispe, Paola P.....                | 237          | Perea, Joaquín.....                 | 43       | Ruiz, Ana.....   | 385           |
| Mendiz, Oscar.....                           | 57, 112      | Pereiro González, Stella Maris..... | 15       | Ruiz, Hugo.....  | 490           |
| Mendoza Cuartero, Paula María. 155, 383, 385 |              | Pereiro Lili, Iñigo.....            | 155, 383 | Ruiz, Natacha.....   | 215           |
| Mendoza, Giorla.....                         | 490          | Pérez Baliño, Néstor A.....         | 194      | Saad, Ariel K.....   | 98, 346, 437  |
| Merani, María Fernanda.....                  | 414          | Pérez Castro, Andrea.....           | 75       | Sabouret, Pierre.....                                      | 95            |
| Meretta, Alejandro H.....                    | 194          | Pérez de Arenaza, Diego.....        | 248      | Sáez Moreno, Jesús Roberto 155, 383, 385                   |               |
| Merlo, Pablo.....                            | 98, 346      | Pérez de la Hoz, Ricardo.....       | 131, 437 | Salamanca, Gonzalo.....                                    | 490           |
| Messler, Virginia.....                       | 280          | Pérez Etchepare, Raúl.....          | 153      | Saldarriaga Giraldo, Clara Inés.....                       | 171           |
| Micali, Rubén G.....                         | 429          | Pérez Terns, Paula.....             | 15       | Salvati, Ana.....  | 337           |
| Michel, David.....                           | 71           | Pérez, Gonzalo.....                 | 105      | Salvatori, Carolina.....                                   | 81            |
| Migliore, Ricardo A.....                     | 8, 405       | Pérez, Mariana.....                 | 375      | Sánchez, María E.....                                      | 488           |
| Milei, José.....                             | 370          | Pérez, Patricia.....                | 158      | Santander Plantamura, Yanina.....                          | 36            |
| Miramont, Guillermo M.....                   | 8            | Perna, Eduardo R.....               | 15       | Schiavone, Miguel Javier.....                              | 375           |
| Moccia, Micaela.....                         | 153          | Pessio, Carla.....                  | 287      | Sciancalepore, Agustina.....                               | 250           |
| Mohammadi, Siamak.....                       | 173          | Petrucci, Fernanda.....             | 452      | Siancalepore, María.....                                   | 194           |
| Montaña, Oscar.....                          | 273, 421     | Picano, Eugenio.....                | 93       | Sciegata, Alberto.....                                     | 483           |
| Mora Llabata, Vicente.....                   | 125, 469     | Piccinini, Fernando.....            | 181      | Segovia-Cubero, Javier.....                                | 245           |
| Morelli, María E.....                        | 265          | Pinel, Sebastián.....               | 175      | Servienti, Patricio.....                                   | 452           |
| Moretton, Marcela.....                       | 36           | Piñeiro, Daniel J.....              | 78       | Sforzin, Patricia.....                                     | 273, 421      |
| Morist, Abel Andrés.....                     | 155          | Pizarro, Rodolfo.....               | 224      | Shinzato, Sergio.....                                      | 233           |
| Mugica, Lucas.....                           | 490          | Plogge, Claudio.....                | 120      | Sigal, Alan R.....   | 294           |
| Muñoz, Florencia.....                        | 105          | Pollevick, Guido.....               | 483      | Sorensen, Pablo.....                                       | 71            |
| Mysuta, Mauricio A.....                      | 31           | Pozo Márquez, Andrés David.....     | 158      | Soria, Franco L.....                                       | 359           |
| Navarro Estrada, José Luis.....              | 82           | Pronotti, Victoria.....             | 375      | Sosa Liprandi, Álvaro.....                                 | 43            |
| Navarro, Belén.....                          | 265          | Puerta, Leandro G.....              | 215      | Sprockel, John L.....                                      | 257           |
| Navia, Daniel.....                           | 181          | Pulmari, Camilo.....                | 120      | Stutzbach, Pablo G.....                                    | 153, 280, 486 |
| Noc, Marko.....                              | 57           | Quiroga, Walter.....                | 120      | Swieszkowski, Sandra.....                                  | 141           |
| Norese, Mariano.....                         | 73, 233, 312 | Quispe Silvestre, Edgar.....        | 237      | Taboada, Nicolás.....                                      | 257           |
| Nuñez, María Florencia.....                  | 314          | Racki, Mario.....                   | 43       | Tartaglione, Jorge E.....                                  | 375           |
| Nuñez, Miriam.....                           | 452          | Renedo, María F.....                | 50       | Telayna Juan M. (h).....                                   | 156           |
| Oberti, Pablo.....                           | 224          | Renna, Nicolás.....                 | 382      | Telayna, Juan M.....                                       | 156           |
| Obregón, Ricardo.....                        | 444          | Retamozo, Érica.....                | 194      | Tellechea, Francisco.....                                  | 175           |
| Olaya Milles Honores, Joselyn.....           | 405          | Reyes, Graciela.....                | 70       | Tello Santacruz, Iván Alfredo.....                         | 71            |
| Olivieri, Felipe D.....                      | 158, 315     | Ricapito, Paz.....                  | 250      | Terragno, Alicia L.....                                    | 215           |
| Olmedo, Pablo.....                           | 215          | Richly, Pablo.....                  | 375      | Thierer, Jorge.. 15, 84, 161, 203, 321, 390                |               |
| Pachado, Julio G.....                        | 280          | Rivas Flores, Rowel Rolando.....    | 237      | Toledo, Guillermo C.....                                   | 429           |
| Pages, Marisa.....                           | 141          | Rivero, José Manue.....             | 490      | Tolomeo, Paolo.....  | 6             |
| Palacios, Karina.....                        | 242, 452     | Rivero, Mirza.....                  | 105      | Tolusso, Mariela E.....                                    | 353           |
| Pantere, Hernán.....                         | 370          | Rizzo Vinueza, Jazmín M.....        | 239      | Tomasella, Marcos.....                                     | 242           |
| Papini, Evangelina.....                      | 314          | Roccia, Fátima.....                 | 25       | Trainini, Alejandro.....                                   | 125, 469      |
| Parcerisa, Florencia.....                    | 224          | Rodríguez Granillo, Alfredo M.....  | 131      | Trainini, Jorge C... 69, 125, 152, 231, 310, 380, 469, 482 |               |
| Parodi, Josefina B.....                      | 429          | Rodríguez, Alfredo E.....           | 131      | Trivi, Marcelo.....  | 294           |
| Parrello, Victoria A.....                    | 219          | Rodríguez, Marina Ileana.....       | 414      | Troncoso, Jorge.....                                       | 70            |
|  |              | Rodríguez, Valentina.....           | 382      |  |               |

|                              |          |                                 |     |                                |          |
|------------------------------|----------|---------------------------------|-----|--------------------------------|----------|
| Tumarkin, Mariano .....      | 370      | Verdugo, Silvina.....           | 340 | Vrancic, Mariano.....          | 181      |
| Ulloa Wilches, Andrés .....  | 480      | Veronesi, Luz A.....            | 257 | Vyera, Marcela.....            | 314      |
| Vaccarino, Guillermo N. .... | 188      | Vetulli, Héctor.....            | 131 | Waisman, Gabriel .....         | 429      |
| Valdivieso, León .....       | 112      | Vieira Miño, Rubén .....        | 158 | Wernicke, Mario .....          | 125, 469 |
| Valdivieso, León .....       | 57       | Vigliano, Carlos A. ....        | 50  | Wilches, Horacio .....         | 480      |
| Valverde, Tomás .....        | 215      | Villalba, Leonardo M.....       | 219 | Zaidel, Ezequiel J.....        | 43, 105  |
| Vargas Galgani, Mario .....  | 465      | Villaverde Piñeiro, Laura ..... | 75  | Zambrana, Gustavo F. ....      | 346      |
| Vázquez, Carlos J.....       | 235, 387 | Viruel, Marcos.....             | 105 | Zareba, Natalia.....           | 452      |
| Veloso, Sergio.....          | 488      | Vitale, Federico L.....         | 175 | Zhune Villagrán, Darwin E..... | 237      |
| Ventura, Ángeles S. ....     | 486      | Volberg, Verónica I. ....       | 437 | Zoni, Rodrigo.....             | 120      |
|                              |          |                                 |     | Zorc, Marjeta .....            | 57       |