REVISTA DE LA

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

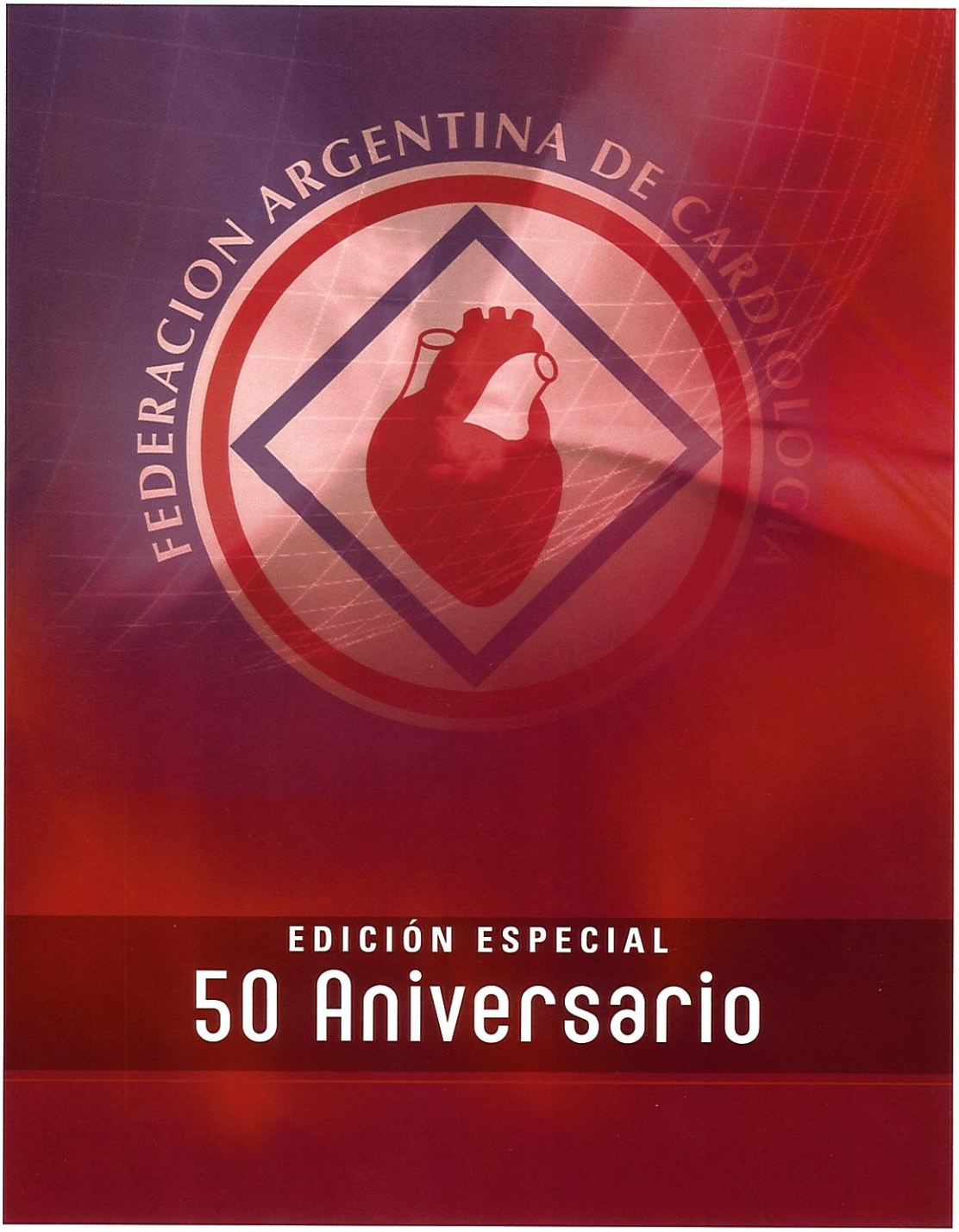
Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 44. 2015
Edición Especial

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.

Fundada en 1970
Editada en Buenos Aires, Argentina

Ex-Presidentes de la Federación Argentina de Cardiología



Dr. Ricardo Podio †
Período 1966-1967
Córdoba



Dr. Pedro Tuero †
Período 1968-1969
Rosario



Dr. Fernando de la Serna
Período 1970-1971
Tucumán



Dr. Rodolfo Calvo †
Período 1972-1973
Mendoza



Dr. Horacio Cingolani
Período 1974-1975
La Plata



Dr. Osvaldo Robiolo
Período 1976-1977
Rosario



Dr. Norberto Santamarina †
Período 1978-1979
Córdoba



Dr. Adolfo Poliche
Período 1980-1981
Tucumán



Dr. Florencio Garófalo †
Período 1982-1983
Rosario



Dr. Julio De La Riva
Período 1984-1985
Córdoba



Dr. Carlos Fernández†
Período 1986-1987
Tucumán



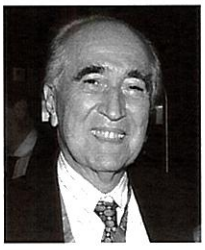
Dr. Juan Plastino
Período 1988-1989
La Plata



Dr. Juan C. Linares Casas
Período 1990-1991
Rosario



Dr. José Sala
Período 1992-1993
Córdoba



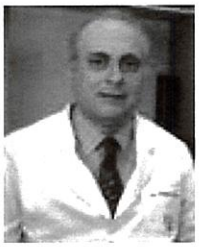
Dr. Jorge López Sosa†
Período 1994-1995
Salta



Dr. Sergio Hauad
Período 1996-1997
Tucumán



Dr. Eduardo Escudero
Período 1998-2000
La Plata



Dr. Néstor Vita
Período 2000-2002
Rosario



Dr. Felipe Martínez
Período 2002-2004
Córdoba



Dr. Ricardo Ronderos
Año 2004
La Plata



Dr. Daniel Peroni
Año 2005
Mendoza



Dr. Hugo Lastiri
Año 2006
Buenos Aires



Dr. Ladislao Endrei
Año 2007
Neuquén



Dr. Luis Guzmán
Año 2008
Córdoba



Dr. Hector L. Luciardi
Año 2009
Tucumán



Dr. Domingo L. Pozzer
Año 2010
Corrientes



Dr. Ricardo Lopez Santi
Año 2011
La Plata



Dr. Walter Stoermann
Año 2012
San Juan



Dr. Juan S. Beloscar
Año 2013
Rosario



Dr. Miguel Angel Tibaldi
Año 2014
Córdoba

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 44. 2015
Edición Especial
50 Aniversario

Autoridades de la Revista

Editor en Jefe
Héctor Luciardi

Editor del Suplemento de HTA
Daniel Piskorz

Editores Asociados
Daniel Piskorz
Luis Guzmán
Armando Pacher

Editores Consultores
Gianni Tognoni
Juan Badimon

Gerente Editorial
Raúl J. Bevacqua

REVAFAC
Sofía Berman

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga (*Tucumán*)
Raúl Altman (*Buenos Aires*)
Carlos Baudino (*Córdoba*)
Carlos Becker (*Santa Fe*)
Juan Beloscar (*Rosario*)
Mario Bendersky (*Córdoba*)
Sofía Berman (*Tucumán*)
Daniel Boccardo (*Córdoba*)
Julio Bono (*Córdoba*)
Raul Breglia (*Córdoba*)
Edmundo Cabrera Fischer (*Buenos Aires*)
Horacio Cingolani (*La Plata*)
Eduardo Conci (*Córdoba*)
Daniel Corsiglia (*La Plata*)
Carlos Cuneo (*Salta*)
Sergio Chain (*Tucumán*)
Luis De La Fuente (*Buenos Aires*)
Julio De La Riva (*Córdoba*)
Fernando De La Serna (*Tucumán*)
Rafael Díaz (*Rosario*)
Adrián D'Ovidio (*San Juan*)
Eduardo Escudero (*La Plata*)
Fernando Faccio (*Santa Fe*)
Eduardo Farías (*Corrientes*)
Gabriela Feldman (*Tucumán*)
Francisco Femenia (*Mendoza*)
Arturo Fernandez Murga (*Tucumán*)
Jorge Garguichevich (*Rosario*)
Luis Guzmán (*Córdoba*)
Sergio Hauad (*Tucumán*)
Emilio Kuschnir (*Córdoba*)
Juan C. Linares Casas (*Rosario*)
Lilia Lobo Márquez (*Tucumán*)
Roberto Lombardo (*Entre Ríos*)
Hugo Londero (*Córdoba*)
Ricardo López Santi (*La Plata*)
Alberto Lorenzatti (*Córdoba*)
Stella Macín (*Corrientes*)
Felipe Martínez (*Córdoba*)
José Milei (*Buenos Aires*)
Juan Muntaner (*Tucumán*)
Ricardo Obregón (*Corrientes*)
Marcelo Orías (*Córdoba*)
Raúl Ortego (*Mendoza*)
Armando Pacher (*Entre Ríos*)
Jorge Pasca (*Buenos Aires*)
Eduardo Perna (*Corrientes*)
Sergio Perrone (*Buenos Aires*)
Ricardo Pichel (*Buenos Aires*)
Daniel Piskorz (*Rosario*)
Juan Plastino (*La Plata*)
Adolfo Poliche (*Tucumán*)
Domingo Pozzer (*Corrientes*)
Aldo Prado (*Tucumán*)
Hugo Ramos (*Córdoba*)
José L. Ramos (*Rosario*)
Osvaldo Robiolo (*Rosario*)
Alberto Robredo (*Salta*)
Ricardo Ronderos (*La Plata*)
José Sala (*Córdoba*)
Alberto Sampaolesi (*Córdoba*)
Felipe Somoza (*Córdoba*)
Walter Stoermann (*San Juan*)
Miguel Tibaldi (*Córdoba*)
Eduardo Valeff (*La Plata*)
Jorge Vilarino (*Venado Tuerto*)

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon (*USA*)
Josep Brugada (*España*)
Alain Carpentier (*Francia*)
Juan Chachques (*Francia*)
Mario Cazzaniga (*España*)
Costantino Costantini (*Brasil*)
Adolfo De Bold (*Canadá*)
Alejandro De La Sierra (*España*)
Marcelo Di Carli (*USA*)
Edgardo Escobar (*Chile*)
Valentin Fuster (*USA*)
Mario García (*USA*)
Carlos García Guevara (*Cuba*)
Mario Gonzalez (*USA*)
Magda Heras (*España*)
Vicente Lahera (*España*)
Robert Lang (*USA*)
Radi Macruz (*Brasil*)
Marco A. Martínez Ríos (*México*)
Carlos Martínez Sanchez (*México*)
Alberto Morganti (*Italia*)
Manlio Márquez Murillo (*México*)
Natesa Pandian (*USA*)
Andrés Pérez Riera (*Brasil*)
Leonard Reisen (*Israel*)
Alfredo Romero Dávalos (*Bolivia*)
David Rush (*Canadá*)
Julio Sandoval Zárate (*México*)
Julián Segura (*España*)
Gianni Tognoni (*Italia*)
Héctor Ventura (*USA*)
Raúl Weiss (*USA*)

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935. revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / **Editor:** luciardi@fac.org.ar / hectorlucasluciardi@gmail.com / www.revistafac.org.ar

Gerente Editorial: Raúl J. Bevacqua

Diseño: Carolina Cugliandolo. carocugliandolo@gmail.com

Tirada de este suplemento: 5.000 ejemplares

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Sociedades Federadas

- Sociedad de Cardiología **Atlántica**
- Sociedad de Cardiología **Atuel**
- Sociedad de Cardiología **Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología **Catamarca**
- Sociedad de Cardiología **Centro Oeste Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología **Comahue**
- Sociedad de Cardiología Comodoro **Rivadavia**
- Sociedad de Cardiología **Conurbano Sur**
- Sociedad de Cardiología **Córdoba**
- Sociedad de Cardiología **Corrientes**
- Sociedad de Cardiología **Chaco**
- Sociedad de Cardiología **Chubut**
- Sociedad de Cardiología **Entre Ríos**
- Sociedad de Cardiología **Formosa**
- Sociedad de Cardiología **Jujuy**
- Sociedad de Cardiología **La Pampa**
- Sociedad de Cardiología **La Plata**
- Sociedad de Cardiología **La Rioja**
- Sociedad de Cardiología **Mendoza**
- Sociedad de Cardiología **Misiones**
- Sociedad de Cardiología **Necochea**
- Sociedad de Cardiología **Neuquén**
- Sociedad de Cardiología **Norte prov. Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología del **Oeste Bonaerense**
- Sociedad de Cardiología **Rafaela**
- Sociedad de Cardiología **Tierra del Fuego**
- Sociedad de Cardiología **Rosario**
- Sociedad de Cardiología **Salta**
- Sociedad de Cardiología **San Juan**
- Sociedad de Cardiología **San Luis**
- Sociedad de Cardiología **Santa Cruz**
- Sociedad de Cardiología **Santa Fe**
- Sociedad de Cardiología **Sgo. del Estero**
- Sociedad de Cardiología **Sierra y Centro de Buenos Aires**
- Sociedad de Cardiología **Tucumán**
- Sociedad de Cardiología del **Norte Bonaerense**
- Sociedad de Cardiología **Venado Tuerto y Sur de Santa Fe**

Delegaciones

- Delegación **Cañada de Gómez**
- Delegación **Casilda**
- Delegación **Concordia**
- Delegación **Goya**
- Delegación **Gualeguaychú**
- Delegación **Noroeste Córdoba**
- Delegación **Roque Sáenz Peña**
- Delegación **Sureste Córdoba**
- Delegación **Tartagal**
- Delegación **Villa María**

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 44. 2015
Edición Especial
50 Aniversario

Autoridades Mesa Directiva 2015

Presidente
Gustavo Hernán Cerezo

Vicepresidente 1°
Narcisa Gutiérrez

Vicepresidente 2°
Daniel Piskorz

Secretario
Augusto Vicario

Pro-Secretario
Alejandro Amoroso

Tesorero
Fernando Ferraro

Pro-Tesorero
Sebastián Araujo

Vocales
Leonardo Cimerman
Enrique Marcelo Dominé
Irene Ennis
Rosa María Ruffa
Graciela Reyes

Secretarías

Comités Científicos
Daniel Piskorz

Desarrollo de la Red Nacional de RCP
Walter Stoerman

Docencia
Mildren Del Sueldo

Ética
Daniel Peroni

Eventos Científicos
Domingo Pozzer

Informática Médica
Armando Pacher

Subsecretaría de Investigación Básica
Néstor Vita

Subsecretaría de Investigación Clínica
Elena Catalina Lascano

Jerarquización del Acto Médico
Ladislao Endrei

Publicaciones Científicas
Héctor Luciardi

Comités de Subespecialidades

Arritmias y Electrofisiología
Roberto Orlando Keegan

Bioingeniería
Gustavo Carranza

Cardiología Aero-Espacial
Vicente Ciancio

Cardiología del Ejercicio
Jimena Martínez

Cardiología Intervencionista
María Rosa Aymat

Cardiología Nuclear
Juan Erriest

Cardiología Pediátrica
Sandra Romero

Cardiopatía Isquémica
Juan Antonio Muntaner

Ciencias Básicas
Roberto Miatello

Cirugía y Recuperación Cardiovascular
Valeria Franciosi

Ecocardiografía e Imágenes Cardíacas
Adrián Horacio D'Ovidio

Emergencias Cardiovasculares
Carlos Alberto Campanini

Enfermedad de Chagas
Juan Paul Flores

Enfermedad Vascular Periférica y Stroke
Héctor Cegna

Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer
Daniel Giménez Navarro

Epidemiología y Prevención
Mildren Del Sueldo

Hemodinamia
María Rosa Aymat

Hipertensión Arterial
Fabiana Calabria

Insuficiencia Cardíaca
Juan Pablo Címbaro Canella

Miocardiopatías
Gustavo Avegliano

Técnicos y Enfermeros en Cardiología
Claudia Gómez

Subcomité de Técnicos y Enfermeros en Cardiología, Región NEA
Miguel Pérez

ARTÍCULOS DE REVISÍON / OPINIÓN

1-3 *Federación Argentina de Cardiología: Pasado, presente y futuro*
Federación Argentina de Cardiología: Past, present and future
Juan Carlos Linares Casas (Santa Fe, Rosario, ARGENTINA)

4-7 *Consumo de sodio, presión arterial y eventos clínicos*
Sodium intake, blood pressure and clinical events
Pablo Manuel Lamelas, Andrés Domingo Orlandini, Rafael Diaz, Salim Yusuf (Hamilton, Ontario, CANADA)

8-14 *Hypertension: Past, present and future*
Hipertension Arterial: Pasado, presente y futuro
Alberto Zanchetti (Milan, ITALY)

15-22 *El receptor cardíaco de mineralocorticoides: Pasado, presente y futuro*
Heart mineralocorticoid receptor: Past, present and future
Horacio E. Cingolani, Irene L. Ennis (Buenos Aires, La Plata, ARGENTINA)

23-41 *Ecocardiografía de 3 dimensiones en tiempo real ¿un componente integral del examen ecocardiográfico de rutina en pacientes adultos?*
Dimensional Echocardiography in real time. ¿A component of a comprehensive echocardiographic routine review in adult patients?
Diego Medvedofsky, Roberto M Lang (Chicago, Illinois, USA)

42-56 *Cardiología intervencionista. Pasado presente y futuro*
Interventional Cardiology. Past, present and future
Luis Nombela-Franco, Pablo Salinas, Ivan Nuñez-Gil, Corina Biagioni, Carlos Macaya (Madrid, ESPAÑA)

57-63 *Cirugía Cardiovascular, pasado, presente y futuro*
Cardiovascular Surgery, past, present and future
Carlos A. Mestres, Alberto Domenech (Cleveland Clinic, Abu Dhabi, EMIRATOS ÁRABES UNIDOS)

64-66 *Enfermedad de Chagas: pasado, presente y futuro*
Chagas Disease: Past, Present and Future
Gianni Tognoni (Milano, ITALIA)

67-76 *Las intervenciones terapéuticas que generan más expectativas para la próxima década*
Therapeutic interventions that generate more expectations for the next decade
Valentín Fuster, Felipe Martínez (New York, USA)

Artículo de Revisión

Federación Argentina de Cardiología: Pasado, presente y futuro

Federación Argentina de Cardiología: Past, present and future

Juan Carlos Linares Casas

Instituto Cardiovascular de Rosario. Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

El autor declara no tener conflicto de intereses

La Federacion Argentina de Cardiología (FAC) cumple 50 años de vida. El 3 de julio de 1965, mientras corría la presidencia del Dr. Arturo Illia, un grupo de cardiólogos de las provincias argentinas acordaron la creación de una nueva institución que albergara en condición de igualdad a todas las sociedades cardiológicas nacionales. Fue un doloroso nacimiento. Salió a la luz como consecuencia de las desinteligencias entre la sociedad madre y las distintas Sociedades de Cardiología de las provincias, que pretendían un cambio en las estructuras centralizadas de Buenos Aires y ser consideradas en un pie de equidad y coincidencia. Hubo tratativas de entendimiento que no llegaron a buen puerto. Quizás hubo intransigencia, desconocimiento o incomprensión. Quizás algunos no pensaban que todo terminaría en un cisma. Tal vez otros no lo deseaban. Pero nuestros predecesores entendieron que, más allá de los anhelos y aspiraciones personales, estaba en juego una visión distinta y envolvente de la Cardiología nacional. Era un desafío a enfrentar y lo eligieron.

Han pasado 50 años y es justo que veamos desapasionadamente si las esperanzas iniciales han llevado al éxito o si han girado al fracaso. Es preciso que analicemos si los sucesores continuaron en la senda trazada en ése, su traumático nacimiento.

El mundo era otro en 1965. Y la Argentina era un país disperso, extenso, poco poblado y con una ciudad capital gigantesca y desproporcionada. Todavía lo es. El viaje iba a ser difícil y el camino largo. Pero encararon el reto dispuestos a luchar por lo que creían.

Comunicados entre sí sólo por los teléfonos con operadoras humanas. Sin aviones. Sin dinero. Sin sede ni secretarias. Así comenzaron, hablando por teléfono, recorriendo en automóvil o en tren esas distancias interminables, alojados en hoteles que solventaban con su propio peculio. Su único patrimonio era una máquina de escribir.

Sus motores fueron la firmeza, el valor y el compromiso con sus ideas. Es bueno no olvidar la gesta de los fundadores, su sacrificio, su fe, su empuje, y su tozudez en tiempos mucho más complicados y austeros. Es bueno que ese ejemplo no se desdibuje con el paso del tiempo.

Los primeros años se caracterizaron por los esfuerzos por generar una apropiada actividad científica que se plasmó en los Congresos de Tucumán en 1966, en las Jornadas de Carlos Paz, de La Plata (1967) y en reuniones intersocietarias. El Congreso de Rosario en 1968 fue, a juzgar de varias opiniones de asistentes en ese entonces, el detonante del despegue científico e institucional, con asistencia de invitados europeos y norteamericanos y la participación de miembros de la Sociedad Argentina de Cardiologia (SAC) que colaboraron a pesar del clima poco propicio que reinaba en ese entonces. Incluso, para la sorpresa general, dio superávit que trajo algo de alivio a las zozobras económicas.

Casi desde su nacimiento surgió la necesidad de disponer de un medio escrito que permitiera la difusión de los trabajos científicos generados por sus miembros. Desde 1966 se comenzó a trabajar en pos de esta idea, que culminó en 1967 con un acuerdo firmado con "La Semana Médica", que posibilitaba contar con 10 números anuales para la FAC. Hasta que, finalmente, en los inicios de 1971 nació la revista propia, la Revista de la FAC, que hoy continúa editándose con todo éxito gracias al empeño y esfuerzo personal de todos los que ejercieron sucesivamente la conducción de la misma.

Consecuentes con su objetivo docente, se iniciaron Cursos de Perfeccionamiento en varias ciudades y comenzaron a crearse sociedades de Cardiología como desgajamiento de las sociedades fundadoras: Entre Ríos, Salta, Santa Fe, Norte de Buenos Aires, fueron las primeras en constituirse. Hoy ya se suman 35 instituciones societarias y 7 delegaciones que se extienden por toda la república.

Por otra parte, desde el inicio mismo de FAC se bregó ante las sociedades internacionales y de países vecinos a fin de interiorizarlas en la problemática de la Cardiología Ar-

Autor para correspondencia: **Dr. Juan Carlos Linares Casas.** Instituto Cardiovascular de Rosario. Boulevard Oroño 450 (S2000DCR) Rosario, Santa Fe.
e-mail: jclinarescasas@gmail.com

gentina. Fueron gestiones complicadas donde FAC debía mostrar que era una institución seria, importante, científicamente intachable, que cubría toda la superficie del país, frente a un orden cardiológico mundial esquivo, escéptico y con normativas poco propicias para su inclusión. Con su esfuerzo personal, sin sostén económico, los sucesivos presidentes de FAC viajaron a los Congresos mundiales, europeos y norteamericanos para entrevistarse e insistir en su postura de ser aceptados en la cofradía de sociedades de cardiología del continente y del mundo.

Así, con los años, tropezando y empujando, sin bajar nunca los brazos, la institución creció. Sus Congresos y Jornadas eran ya respetados por su jerarquía científica y por el nivel de los invitados extranjeros y nacionales, en tanto la concurrencia fue creciendo y poniendo de manifiesto su confianza y sentido de pertenencia a la entidad.

A partir de 1980 su desarrollo se fue acelerando: gracias al apoyo logrado ante numerosas empresas, en 1981 se creó una estructura institucional administrativa, en Avenida Pueyrredón 860 de la ciudad de Buenos Aires. Se disponía de un secretario como único personal. La sede administrativa constituyó además un lugar físico que facilitó enormemente las reuniones con empresas y sociedades, encuentros diversos e incluso como asiento físico de los Consejos Federales.

Se constituyeron los Comités de Subespecialidades, destinados a desarrollar actividades de enseñanza mediante cursos y programas de entrenamiento, promover la investigación a través de trabajos conjuntos y gestionar pasantías o becas en centros de desarrollo de la especialidad. Estos comités son un brazo trascendente en las actividades de FAC. Hoy suman 23, y varios de ellos han puesto en marcha y realizado registros, guías y consensos en diferentes áreas y patologías, cuya descripción y número exceden los límites de nuestra ponencia. Muchos de estos proyectos se encuentran en pleno desarrollo, algunos de ellos en colaboración con SAC y otras instituciones nacionales e incluso con otros países. También debemos subrayar la profusión creciente de las reuniones regionales y nacionales que estos comités generan año tras año. Y paralelamente, entre muchos logros, surgió la Fundación Cardio en 1991, que tuvo reconocimiento internacional y formó parte del núcleo fundador de la Fundación Interamericana del Corazón, nacida en México en 1994.

Conforme a los objetivos estatutarios, la FAC extiende Certificación de Especialista en Cardiología a quienes aprueben sus exámenes de la especialidad y ha sido ha sido reconocida como entidad calificante por el Ministerio de Salud de la Nación. Otorga además la Certificación de Investigadores Clínicos en Cardiología, en conjunción con la Fundación para la Etica y Calidad en Investigación Clínica en Argentina, aval que da cuenta de la capacidad y experiencia para desarrollarse en esta área.

La Cardiología de 2015 no es igual a la de 1965. No sólo en razón del enorme progreso tecnológico médico sino por la revolución de las comunicaciones y la informática, que FAC supo vislumbrar cuando en 1994 creó su Centro de Teleinformática o CETIFAC, una de las primeras redes a nivel científico del país y que facilitó las comunicaciones entre y con las distintas sociedades. Merced al invalorable aporte de CETIFAC y al nuevo armamento comunicacional, la Federación dio inicio a sus ya reconocidos Congresos Virtuales de Cardiología a partir de septiembre de 1999 y repetidos cada dos años, con la participación de los máximos conferencistas y relatores de la Cardiología mundial y contando con más de 35.000 inscriptos a las sesiones del VIII Congreso.

Las reiteradas crisis económicas que vivió la Argentina en los últimos 50 años tuvieron su impacto en la vida financiera de las sociedades científicas, y la FAC no pudo escapar a ello. Es por eso que a lo largo de su vida institucional hubo de pasar momentos de estrechez y de estabilización, de carencias y también de cierto desahogo. Fue durante uno de estos últimos que se resolvió la adquisición de una nueva sede, en Bulnes y Lavalle, inaugurada en 1997, que permitió ampliar las oficinas en tamaño y número.

Las relaciones con la Sociedad Argentina de Cardiología fueron fluctuantes e irregulares. Se pasaba de épocas de mutua desatención e incluso hostilidad, a períodos de cordialidad que llevaron en varias ocasiones a tratativas de reunificación. Se llegó incluso a la concreción de los Congresos Conjuntos o Congresos de la Cardiología Argentina entre 1975 y 1983 y a la formación de un anteproyecto de una única entidad, inspirado en las ideas del Dr. Alberto Demartini, de Buenos Aires. Según este proyecto, se regionalizaría el país bajo la forma de Sociedad de Sociedades, delegadas según una representación proporcional similar a la de la Cámara de Diputados de la Nación. El Consejo Nacional, autoridad ejecutiva de la nueva Entidad, sería designado por una Asamblea de 30 miembros de las distintas regiones. Tanto el Consejo Federal de FAC como la Asamblea General de SAC dieron "luz verde" para concretar la unión, que quedó supeditada al resultado de las tratativas de arreglo entre la Sociedad de Cardiología de Córdoba y el Distrito SAC de esa ciudad. Lamentablemente, las posiciones fueron irreconciliables y el proyecto Demartini fue cayendo en el olvido.

Pero las relaciones intersocietarias habían ya ingresado en una etapa de madurez. Las épocas hostiles quedaron atrás y se entró en una fase de colaboración recíproca. A tal punto que SAC y FAC acordaron presentar la candidatura de la Argentina como co-organizadores y asiento del VIII Congreso Mundial de Cardiología de 2008. Un Comité de Enlace integrado por representantes de ambas instituciones trabajó arduamente para lograr la nominación, que finalmente se alcanzó durante la Asamblea de la Word Heart Federation convocada en Munich, en el año 2004. A partir de entonces, miembros de SAC y FAC bregaron arduamente y en forma armónica, logrando un Congreso de alto nivel científico y sin fallas organizativas. Pudo palparse en esos años de labor conjunta que los viejos rencores habían quedado atrás y que era posible volver a entablar conversacio-

nes serias sobre un futuro común. Es un objetivo pendiente que nos debemos todos los cardiólogos del país.

La tarea y el rol de FAC en el VIII Congreso Mundial de Cardiología y la proyección internacional de numerosos cardiólogos y expresidentes que la integran alcanzó su recompensa al lograr su incorporación a la World Heart Federation (WHF) el 22 de diciembre de 2011, en calidad de Miembro Asociado Nacional. Y como culminación, en octubre de 2013 fue aceptada como Miembro Adherente de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Merecidas nominaciones por las que bregó – lo reiteramos - desde sus años tempranos con tesón y argumentaciones válidas. Después de más de 45 años de existencia se alcanzó el reconocimiento por lo que tanto lucharon sus fundadores y los sucesivos presidentes, y con quienes colaboraron prestigiosos miembros de la institución que brindaron entusiasta colaboración y apoyo.

Además, desde 2012 constituyó junto con SAC el Capítulo Argentino del American College of Cardiology, que permitirá disponer de su rica oferta académica. Y en la actualidad destacados miembros de FAC forman parte de los Consejos Directivos y Científicos de entidades reconocidas en el mundo.

Hemos dicho anteriormente que la investigación clínica fue siempre acompañada y apoyada por la Federación. Hace pocos años patrocinó, conjuntamente con la WHF y Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III de España, el estudio multicéntrico FOCUS en prevención secundaria, financiado por el 7° Programa Marco de la Comunidad Europea y bajo la dirección de primeras figuras de la Cardiología mundial que ha sido publicado en el JACC de noviembre del 2014. Una prueba más del reconocimiento que FAC ha logrado al cabo de sus 50 años y del nivel de nuestros investigadores. Y en esa línea de estímulo a la prevención, nuestra entidad ha sido convocada recientemente por el Ministerio de Salud de la Nación para co-participar del Registro Nacional Permanente de Enfermedades Cardiovasculares para el Monitoreo de Políticas Públicas, coherente con su rol capital en la participación en las políticas públicas y privadas que hacen a la prevención.

Pero al lado de los logros no debemos dejar de reconocer nuestras equivocaciones, que no han sido pocas. Debemos aceptar que muchas veces nos dejamos guiar por los prejuicios, los rencores heredados, la mezquindad, las ambiciones individuales o de grupo, e incluso por el descuido y la falta de autocrítica. Recae en las nuevas clases dirigentes superar estos yerros con el fin de superar escollos y dificultades en el sendero de buscar el desarrollo armónico e integrado de la Cardiología Argentina, tal como rezan nuestros estatutos. Cada obstáculo debe ser una oportunidad y no un freno.

Quizás la continuidad de las gestiones presidenciales haya carecido en ocasiones de la fluidez necesaria para dar una continuidad apropiada a las gestiones ejecutivas. Tal vez las prioridades en algún período no se hayan extendido en los sucesivos tiempos con la misma convicción.

Es preciso fijar estrategias y objetivos claros, esenciales, trascendentes, que se sucedan de Mesa Directiva en Mesa Directiva sin solución de continuidad, de tal manera que sea prácticamente imperceptible el cambio en la titularidad ejecutiva de la institución.

Más allá de estas naturales flaquezas, el 50° Aniversario encuentra a la Federación firme, consolidada, segura de sí misma, generosa en la expansión del conocimiento. Con orgullo podemos decir a nuestros fundadores que su sueño cristalizó con éxito y que incluso fue más allá de lo que muchos de ellos imaginaron. El camino recorrido es un premio a la dedicación, al estudio, al esfuerzo, a la inteligencia y al sacrificio. Hubo capacidad de ofrenda en una lucha para lograr claros y limpios objetivos sin renunciar a elevados propósitos.

Su tarea será cada vez más importante, pues los nuevos patrones de comunicación entre los científicos han cambiado sustancialmente desde la publicación de la primera revista científica en el siglo XVII. Nos esperan cambios aún más desafiantes, y FAC debe estar preparada para encarar esta etapa de innovaciones y de estilo de trabajo.

Termino. Es imposible hacerlo sin antes recordar la pertinente frase de Chesterton: "*A Roma no la amaron porque fuese grande; fue grande porque la supieron amar*". Y parodiando al escritor británico me permito decir que a la FAC no la queremos porque es grande, sino que es grande porque la supieron y la sabemos querer. Su historia nos dice que en todo aquello que vale la pena tener hay un punto de sacrificio y flaquezas que deben superarse para que la llama reviva y continúe iluminando la ruta.

Hago votos para que la Providencia guíe y vigile nuestro sendero y nos dé fuerza y coraje para desarrollar y superar, si cabe, la tarea que nos encomendaron hace ya 50 años.

Agradecimientos

A la memoria del expresidente Dr. Florencio Garófalo, el historiador de la FAC y de la Sociedad de Cardiología de Rosario, que a través de sus libros me proporcionó valiosa información y un modo objetivo de mirar el pasado.

Al expresidente Dr. Osvaldo Robiolo, integrante del núcleo fundacional, testigo vivo de esos años duros que me brindó tiempo, datos y buena voluntad para llenar estas líneas.

Artículo de Revisión

Consumo de sodio, presión arterial y eventos clínicos

Sodium intake, blood pressure and clinical events

Pablo Manuel Lamelas[1], Andrés Domingo Orlandini[2], Rafael Diaz[2], Salim Yusuf[1]

[1] *The Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, Mc Master University. Hamilton, Ontario Canada*
[2] *Instituto Cardiovascular de Rosario. Santa Fe, Argentina*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es considerada una de las principales causas de muerte, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio [1-3]. En latino américa la prevalencia de HTA ronda entre el 9% a 50%, teniendo en cuenta diferencias regionales y diferentes definiciones[4-5]. Se estima en latino américa que el 13% de las muertes y el 5.1% de los años de vida ajustados por discapacidad son atribuibles a HTA [(6)]. La prevalencia de HTA en Argentina, definida como presión arterial >140/90 mmHg (presión sistólica/diastólica) o bajo tratamiento antihipertensivo, es alrededor de 50% en habitantes entre 35 y 70 años de edad[5].

La ingesta de sodio es considerada un importante determinante de la presión arterial. Las actuales guías de prevención coinciden en general en la recomendación de ingerir menos de 2.4 gr de sodio (6 gramos de sal), tanto en Europa, Estados Unidos, Latino América y Argentina[7-10]. Sin embargo, dichas guías basan sus recomendaciones en estudios que utilizaron presión arterial como objetivo primario. El "Institute of Medicine" realizó una revisión sistemática en 2013 con el objetivo de esclarecer la evidencia sobre las actuales recomendaciones de consumo de sodio[11]. La revisión concluye que es notoria la ausencia de estudios clínicos de suficiente calidad que evalúen la relación entre el consumo de sodio y eventos clínicos, sugiriendo la necesidad de mayor información para sugerir dichos bajos niveles de consumo de sodio. El objetivo de ésta revisión es informar a la audiencia de vuestra revista sobre ésta interesante controversia.

PATRONES DE CONSUMO DE SODIO

El consumo de sodio varía considerablemente a través de las diferentes regiones y continentes. El rango medio de consumo de sodio varía desde 5.6 gramos diarios en Asia central, a 2.2 gramos diarios en África Sub-Sahariana del este[12]. Cabe destacar que ésta última es la única región de 21 regiones a nivel mundial que se encuentra por debajo de la recomendación de 2.3 gramos diarios. En el recientemente publicado estudio **PURE** ("*Prospective Urban and Rural Epidemiological study*"), incluyendo más de 100.000 participantes pertenecientes a todos los continentes habitados y provenientes de comunidades tanto rurales como urbanas, el 3.3% de la población estudiada consumía menos de 2.3 gramos de sodio, y luego de ajustar por sesgo de dilución, éste fue de tan sólo el 0.2%. El consumo medio de sodio en Argentina se estima en 4.66 ± 1.35 gramos (datos no publicados hasta el momento).

SODIO Y PRESIÓN ARTERIAL

Existe abundante literatura demostrando la asociación entre consumo de sodio y presión arterial. Se destaca el estudio **INTERSALT** publicado en el año 1988 que utilizó concentración urinaria de sodio como parámetro de ingesta. Este estimó una pendiente de presión sistólica/diastólica de 0.94/0.03 mmHg por cada gramo de incremento de consume de sodio[13]. También la evidencia es concluyente en que reduciendo la ingesta de sodio se logra reducción de presión arterial. Un reciente meta-análisis de estudios randomizados realizado por la colaboración Cochrane documentó que una reducción media de 1.8 gr de sodio reduce la presión sistólica y diastólica 2.0 y 1.0 mmHg respectivamente en pacientes no hipertensos, y 5.0 y 2.7 mmHg en pacientes hipertensos[14].

Sin embargo éstas pendientes asumen una relación lineal entre sodio y presión arterial. En un análisis del estudio **PURE** se observó una relación no lineal entre ingesta de sodio (estimada mediante medición de sodio urinario) y presión arterial[15]. El incremento de tensión arterial sistólica por gramo de consumo de sodio en 24 horas fue de 2.58 mmHg

Autor para correspondencia: **Dr. Pablo Lamelas.** The Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, McMaster University, 3nd Fl., C3 2A office, 237 Barton St. E., Hamilton, ON L8L 2X2, Canada. *e-mail:* pablo.Lamelas@phri.ca

en participantes con consumo >5 g/24hrs, 1.74 mmHg para 3 a 5 g/24hrs, y 0.74 mmHg para <3 g/24hrs (P de interacción <0.001). También se observó que dicha pendiente resultó más empinada en participantes mayores a 55 años y en aquellos con HTA.

Un total de 17.033 participantes de dicho estudio pertenecen a Sudamérica, provenientes de Argentina (6529), Brazil (5323), Chile (668) y Colombia (4513). En un análisis incluyendo sólo participantes de Sudamérica se lograron reproducir similares resultados (resultados no publicados hasta el momento). El incremento de tensión arterial sistólica por gramo de consumo de sodio en 24 horas fue de 1.90 mmHg en participantes con consumo >5 g/24hrs, 0.41 mmHg para 3 a 5 g/24hrs, y 0.39 mmHg para <3 g/24hrs (P de interacción <0.001) (***Figura 1A***). Éste patrón es también evidente al analizar el índice sodio/creatinina en orina, parámetro independiente de fórmulas para estimación de la excreción diaria de sodio (***Figura 1B***).

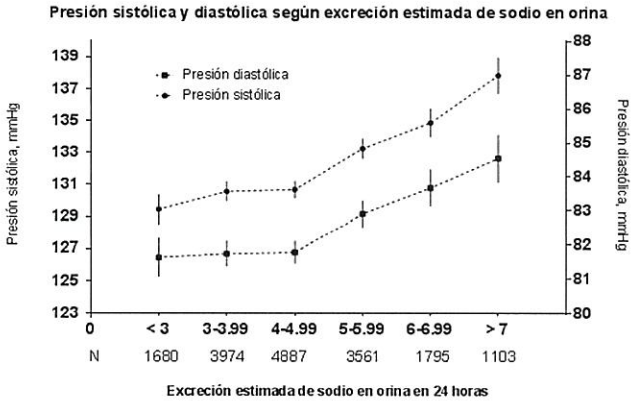


FIGURA 1A.

Presión sistólica y diastólica según excreción estimada de sodio en orina en 24 horas mediante fórmula de Kawasaki. En ambos ejes Y se expresan las medias y errores estándar ajustados por: edad, sexo, índice de masa corporal, nivel educacional, consumo de alcohol y país.

SODIO Y EVENTOS CLÍNICOS

Es de destacar, como se planteó anteriormente, la ausencia de evidencia clínica sobre el impacto del consumo de sodio en eventos clínicos como mortalidad y otros eventos cardiovasculares mayores. Diferentes documentos de la Organización Mundial de la Salud y otras entidades mencionan las dificultades metodológicas para diseñar y ejecutar un estudio clínico randomizado con el objetivo de esclarecer la relación consumo de sodio y eventos clínicos. Entre estas limitaciones se destaca la adherencia a la dieta asignada a largo plazo. Ocasionalmente el seguimiento "post-trial" del estudio "***Trials of Hypertension Prevention***" se cita como evidencia clínica de ensayo randomizado sobre el beneficio de bajo consumo de sodio en eventos cardiovasculares, el cual detectó un hazard ratio de 0.68; con intervalo de confianza del 95% 0.34-1.37[16]. Como limitaciones de éste

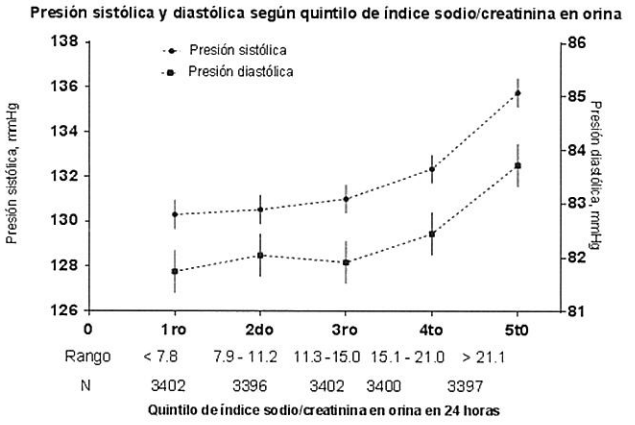


FIGURA 1B.

Presión sistólica y diastólica según quintilo de índice sodio/creatinina en orina en 24 horas. En ambos ejes Y se expresan las medias y errores estándar ajustados por: edad, sexo, índice de masa corporal, nivel educacional, consumo de alcohol y país.

estudio se destaca de que éstos resultados no fueron preestablecidos como objeticos del estudio inicial, ausencia de seguimiento de adherencia a la intervención inicial dietaria, la imprecisión de los intervalos de confianza y una pérdida de seguimiento del 23%.

Por otro lado, existe abundante evidencia proveniente de estudios observacionales que demuestran un patrón en J con respecto a la relación de consumo de sodio y eventos cardiovasculares, con incremento de eventos clínicos tanto en pacientes con elevado consumo de sodio (mayor a 6 gramos) como también bajo consumo de sodio (menor a 3 gramos)[17-22]. En general, la evidencia coincide que un consumo excesivo de sodio incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares, siendo el bajo consumo de sodio la controversia en la actualidad. El recientemente publicado estudio **PURE** con foco en eventos clínicos detectó, comparado con una ingesta entre 4 y 5.9 gramos, un incremento del objetivo primario compuesto (muerte, infarto, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca) en aquellos que consumían menos de 3 gramos de sodio, con un odds ratio de 1.27, e intervalos de confianza del 95% 1.12 a 1.44[23]. Este incremento de riesgo fue consistente en todos los modelos multivariados secundarios, excluyendo pacientes con antecedentes cardiovasculares, eventos en los primeros dos años y cáncer antes o durante el estudio (con el objetivo de disminuir el impacto del posible sesgo de causalidad reversa), análisis en una sub-cohorte de pacientes sanos de muy bajo riesgo (58.000 participantes sin antecedentes cardiovasculares, sin medicaciones cardiovasculares, diagnóstico de cáncer antes o durante el estudio, fumadores o con diabetes) y en una sub-cohorte con "*propensity score*".

En la sub-cohorte de participantes provenientes de Sud América se observó el mismo patrón en los diferentes eventos clínicos, tanto en el análisis primario como en el resto de los sub-análisis (***Figura 2A***). Al realizar el análisis utilizando quintilos del índice sodio/creatinina urinaria, se ob-

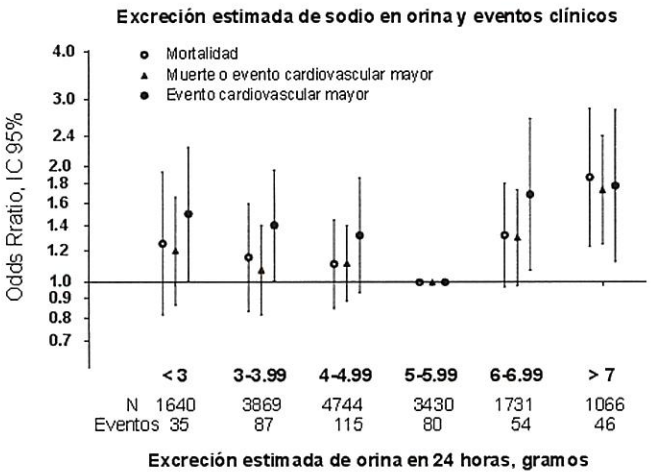


FIGURA 2A.

Mortalidad, eventos cardiovasculares o ambos según grupo de excreción estimada de sodio en orina utilizando la fórmula de Kawasaki. Análisis realizado mediante regresión logística múltiple (GEE), incluyendo edad, sexo, nivel educativo, consumo de alcohol, consumo de tabaco, índice de masa corporal, historia previa de enfermedad cardiovascular y país.

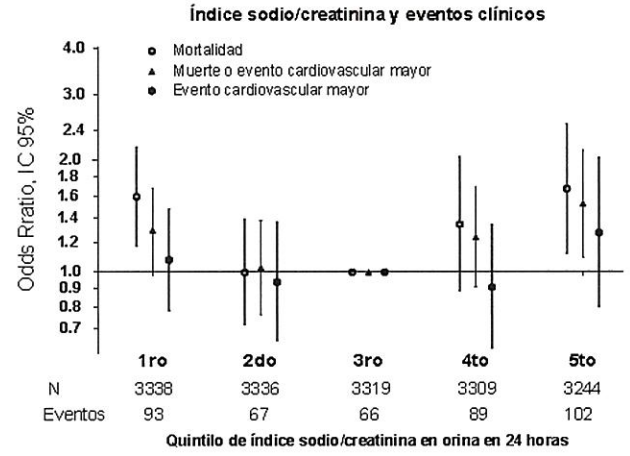


FIGURA 2B.

Mortalidad, eventos cardiovasculares o ambos según quintilo de índice sodio/creatinina en orina. Análisis realizado mediante regresión logística múltiple (GEE), incluyendo edad, sexo, nivel educativo, consumo de alcohol, consumo de tabaco, índice de masa corporal, historia previa de enfermedad cardiovascular y país.

servó el mismo patrón (***Figura 2B***). Como limitaciones de este sub-análisis, más allá de los pertenecientes al estudio original, se destaca la ausencia de significancia estadística de los odds ratios en los extremos del rango de consumo de sodio debido a baja prevalencia de personas en estos rangos de consumo. Sin embargo, estos alcanzan significancia estadística en los análisis utilizando quintilos de índice sodio/creatinina urinaria para el evento compuesto y mortalidad de cualquier causa. También es notorio que éste sub-análisis de pacientes tiene un comportamiento similar y comparable a los hallazgos del estudio global de más de 100.000 pacientes, lo que permite extrapolar la validez del estudio global para nuestra región.

DISCUSIÓN

Históricamente se asumió que a menor ingesta de sodio, mejor manejo de la presión arterial y, como consecuencia, menor incidencia de eventos clínicos relacionados a la hipertension. Éste razonamiento puede resultar muy simplista y, a la luz de la evidencia, es importante replantear dicha creencia. Como reseña histórica, los nativos brasileros pertenecientes a la tribu Yanomami son típicamente citados como ejemplo de que un bajo consumo de sodio (0.021 gramos en 24 horas) se asocia con menor presión arterial sistólica (media de 95 mmHg), pero ignorando que tienen una expectativa de vida de tan solo 40 años[24].

El sodio es un electrolito vital para el correcto funcionamiento del cuerpo humano, y nuestro sistema excretor elimina constantemente sodio mediante orina, sudor y en menor medida por el sistema digestivo. Proponer que el sodio sigue un patrón de toxicidad, en el cual menos sodio siempre es mejor, es muy improbable e insostenible. Es más posible que la relación "sodio/eventos clínicos mayores" se represente con un patrón en J, donde el exceso de consumo de sodio es perjudicial pero que el bajo consumo de sodio lo sea también. ¿Dónde se encuentra el nadir de riesgo con respecto al consumo de sodio? Si bien se cree que los requerimientos fisiológicos básicos de sodio son 500 mg diarios, sabemos que la activación del sistema renina-angiotensina puede tener efectos deletéreos, y éste es activado cuando la ingesta de sodio es menor a 3 gramos diarios[25-26]. La evidencia observacional apunta a algún punto entre 3 y 6 gramos.

En conclusión, el impacto de sodio en la presión arterial y eventos clínicos sigue siendo controversial. Cabe destacar que en un mundo con un consumo medio de dos a tres veces superior al rango recomendado por las guías, las cuales basan sus recomendaciones en ausencia de evidencia sobre eventos clínicos, y la presencia de evidencia observacional de un potencial efecto deletéreo del bajo consumo de sodio, se deberían replantear éstas recomendaciones. Es posible que las recomendaciones de reducción de consumo de sodio sean más costo-efectivas si fuesen dirigidas a personas donde la evidencia es más concluyente, como en aquellos con alto consumo de sodio, mayores de edad e hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases **2010**. Geneva 2010.
2. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet **2010**; 376: 112-23.

3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet **2004**; 364: 937-52.
4. Hernandez-Hernandez R, Silva H, Velasco M, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. J Hypertension **2010**; 28: 24-34.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA **2013**; 310: 959-68.
6. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet **2008**; 371: 1513-18.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J **2012**; 33: 1635-1701.
8. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation **2014**; 129: S76-S99.
9. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American guidelines on hypertension. Latin American Expert Group. J Hypertension **2009**; 27: 905-22.
10. Guías de la sociedad argentina de hipertensión para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial. Article in Spanish (Argentinean Society of Hypertension guidelines for the diagnosis, study, treatment and follow-up of arterial hypertension). Internet: http://www.saha.org.ar/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf
11. McGuire S. Institute of Medicine. 2013. "Sodium intake in populations: assessment of evidence." Washington, DC: The National Academies Press, 2013. Adv Nutr **2014**; 5: 19-20.
12. Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. BMJ open **2013**; 3: e003733.
13. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ **1988**; 297: 319-328.
14. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ **2013**; 346: f1325.
15. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med **2014**; 371: 601-11.
16. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ **2007**; 334: 885-8.
17. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. JAMA **2011**; 306: 2229-38.
18. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. JAMA **2011**; 305: 1777-85.
19. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. Eur J Heart Fail **2014**; 16: 394-402.
20. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care **2011**; 34: 703 -709.
21. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care **2011**; 34: 861-6.
22. Graudal N, Jurgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. Am J Hypertension **2014**; 27: 1129-1137.
23. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med **2014**; 371: 612-623.
24. Mancilha-Carvalho Jde J, Souza e Silva NA. The Yanomami Indians in the INTERSALT Study. Arq Brasileiros Cardiol **2003**; 80: 289-300.
25. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl J Med **1972**; 286: 441-9.
26. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. The Cochrane Database of Systematic Reviews **2011**: CD004022.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44. ***Edición Especial***
50° Aniversario de la Federación Argentina de Cardiología

Artículo de Revisión

Hypertension: Past, present and future

Hipertension Arterial: Pasado, presente y futuro

Alberto Zanchetti
Istituto Auxologico Italiano and Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, University of Milan, Milan, Italy

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Birth of hypertension: when did blood pressure become clinically measurable?

It is amazing that the history of hypertension starts – so to say – before blood pressure could actually be measured[1]. It is true that, although the concept of hypertension is commonly attributed to Richard Bright, what he really described in 1827 was heart hypertrophy without valvular disease in a number of clinical cases with albuminous urine, a finding he interpreted as due to the possibility that "the altered quality of the blood so affects the minute and capillary circulation, as to render greater action necessary to force the blood through the distal subdivisions of the vascular system"[2]. The term "high blood pressure" was first used only about 50 years later by Mahomed, who could simply estimate blood pressure by employing a sphygmometer, that is estimating the characteristics of the pulse wave rather than actually measuring blood pressure, and when the term "hypertension artérielle" was first coined by Huchard in his 1889 treatise clinical measurement of blood pressure had not much improved[3-4].

It is well known that the development of a mercury sphygmomanometer for practical usage by Riva-Rocci in 1896-1897 ended a century of inferences, and opened a new century in which blood pressure became a quantity measurable at the bedside and an object of more precise clinical and scientific investigation[1,5-6]. Hence, the French term "hypertension artérielle" rapidly opened to other languages becoming "ipertensione primitiva" in the articles of C Forlanini, the University chief of Riva-Rocci and "essentielle Hypertonie" in the German medical literature[7-8].

What to measure: systolic or diastolic blood pressure or both?

The Riva-Rocci method, based on palpation of the arterial pulse during deflation of the arm cuff, only allowed one to actually measure systolic blood pressure, but even after diastolic blood pressure measurement became feasible by the introduction of Korotkoff's auscultatory method in 1905, the definition of hypertension remained predominantly based on systolic blood pressure [9]. However, physicians should have increasingly become accustomed to measure both systolic and diastolic blood pressure through the 1920s and 1930s if the Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors could provide in 1941 mortality tables based both on systolic and diastolic values at the time of insurance, i.e., several years before the time the tables were published[10].

Unperceivably, around the 1950s, perhaps because of the interest in so-called "malignant" hypertension characterized by severely increased diastolic values, diastolic blood pressure came to call predominant and, often, unique attention both in research and in medical practice, to the point that an authority like George Pickering in the 1968 edition of his famous volume *High Blood Pressure*, after having briefly mentioned "systolic" hypertension, in which only systolic blood pressure was raised, concluded: "This form of hypertension will not be further considered in this book"[11]. Along the same line of thought, as soon as during the 1950s the first effective antihypertensive drugs became available, all therapeutic studies exclusively used diastolic blood pressure values as target for the intervention. As I previously reported, I remember when, sitting on the World Health Organization – International Society of Hypertension Committee that prepared the 1989 Guidelines, I suggested having systolic blood pressure values added to diastolic ones as a guidance for treatment, but I was rebuked by some of my evidence-conscious colleagues, who objected that no evidence of benefit had yet been obtained through deliberate lowering of systolic blood pressure[1].

Systolic blood pressure came back as an important component of the risk of hypertension only during the 1990s after the completion of several trials on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly and after the publica-

Autor para correspondencia: **Prof. Dr. Alberto Zanchetti.** Direzione Scientifica, Istituto Auxologico Italiano. Via L. Ariosto 13. I-20145 Milano, Italy.
e-mail: alberto.zanchetti@auxologico.it

tion in 2002 of the largest meta-analysis of 61 observational data in almost 1 million individuals showing that both systolic and diastolic blood pressures are independently predictive of stroke and coronary mortality[12].

Nowadays, all major hypertension guidelines classify hypertension on the basis of both systolic and diastolic blood pressure values, recognizing that, although in most cases of hypertension both systolic and diastolic values are elevated, there are also cases in which either systolic or diastolic values are elevated in isolation. ***Table 1*** reproduces the classification of hypertension provided by the 2013 European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology guidelines[13].

TABLE 1.
Classification of hypertension provided by the 2013 European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology[13].

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120-129	and/or	80-84
High normal	130-139	and/or	85-89
Grade 1 hypertension	140-159	and/or	90-99
Grade 2 hypertension	160-179	and/or	100-109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

Hypertension: from a disease to a cardiovascular risk factor

The 1950s and 1960s saw a celebrated controversy, known as the Platt-Pickering debate from the names of the famous contenders, Sir Robert Platt and Sir George Pickering, on the nature of hypertension [14]. In more exact terms, the controversy was on heredity of hypertension, with Platt claiming hypertension heredity was monogenic, whereas Pickering maintained blood pressure heredity was polygenic. Recalling this past debate might seem unworthy nowadays when molecular genetics has clearly shown blood pressure is inherited polygenically, but there are also rare forms of hypertension the inheritance of which is mono- or paucigenic. The controversy deserves being mentioned not so much for the debate on the number of genes involved, as for the condition either contender was referring to: Robert Platt, whose training was rooted in the long and illustrious British tradition of observational clinical medicine, was referring to hypertension as a definite clinical entity, a *specific disease*, whereas George Pickering, who had been a disciple of Thomas Lewis, the founder of clinical research in Britain, was referring to blood pressure as a quantitative biological variable, of which hypertension (or, better to say, high blood pressure) was simply one extreme.

The debate probably lasted longer than necessary because of the personalities involved, the brilliant language used, and, last but not least, the gladiatorial aspects of the agonists: as a young man just entering the arena of hypertension research I assisted to some of the combats and must confess I enjoyed them tremendously. However, it must be recognized that by the end of the 1950s Pickering's point of looking at blood pressure had been clearly proven right. Indeed, in 1959 the first publication of the Framingham Study appeared showing that high blood pressure was a major risk factor for developing atherosclerotic cardiovascular events including coronary disease, brain infarction, peripheral artery disease and heart failure[15]. Without detracting from the merits of a fundamental and extremely productive research as that done in the Framingham Study, science is often preceded by life, if it is considered that already in 1914 insurance companies in the USA had calculated that persons with a systolic blood pressure of 161 mmHg at the initial insurance visit had a mortality rate that was twice as high as those with an initial systolic blood pressure of 142 mmHg (and were calculating insurance premiums accordingly)[16].

Should hypertension be treated? The successful story of blood pressure lowering

The ability to measure blood pressure in a clinical setting and the gradual development of the concept of high blood pressure as a cardiovascular risk factor could not be immediately translated into coherent attempts to lower blood pressure by drugs not only because of the lack of suitable blood pressure lowering drugs during the first half of the twentieth century, but particularly because medical thought was dominated by a heritage of the old ontological concept of medicine, by which changes in body functions were considered simple compensatory mechanisms to preserve some other function of the body. As at the beginning of the eighteenth century essential fever was considered an affection of life that endeavours to postpone death, so until the mid-twentieth century a large number of medical authorities preached that "hypertension may be an important compensatory mechanism, which should not be tampered with, even were it certain we could control it" [17-18]. Hence the ontological attribute of "essential" given to hypertension as it was given to fever in older times.

Seen retrospectively, the prejudice was a happy one because, soon after the first effective blood pressure lowering drugs became available around 1950, a series of brilliant controlled therapeutic trials were initiated to test whether blood pressure lowering by drugs was accompanied by greater benefits than harms. The first study was not randomized, and active or no treatments were assigned alternatively, but, starting with 1966, the results of randomized placebo controlled trials started to be published, making of antihypertensive treatment the first among cardiovascular therapies that has been tested by this rigorous approach

using so-called hard outcomes, such as stroke, myocardial infarction and mortality[19-20].

In a systematic survey we have completed recently we have identified 68 randomized controlled trials in which blood pressure lowering drugs have been compared to placebo (or no treatment) or more intense has been compared to less intense blood pressure lowering in cohorts of hypertensive patients (or of predominantly hypertensive patients)[21]. Forty-seven of these trials were intentionally done to test benefits or harms of antihypertensive treatment and represented the primary objective of our meta-analysis. As summarized in ***Figure 1***, all considered outcomes were significantly reduced by blood pressure lowering, with the risk of stroke and heart failure being reduced to the greatest extent (36% and 43%, respectively, for a standardized systolic / diastolic blood pressure difference between active and control groups of 10/5 mmHg), but also risks of coronary heart disease events and cardiovascular and all-cause death were significantly reduced, though to a lesser extent (16%, 18%, and 11%, respectively). Inclusion of all 68 trials (intentional as well as non-intentional lowering of blood pressure) did not substantially change the relative risk reductions of all outcomes. Figure 1 illustrates that also absolute reduction of the risk of all outcomes was substantially reduced. Meta-regression analyses showed that the risks of stroke, heart failure and cardiovascular death were related in a semi-logarithmic way to the extent of the systolic, diastolic and pulse pressure reductions, without a preference for any of these blood pressures[21].

Are all blood pressure lowering drugs equally beneficial?

The randomized controlled trials that demonstrated the indisputable benefits of blood pressure lowering used different classes of antihypertensive drugs as active agents. A set of meta-analyses we have recently completed after grouping trials according to the drug class that was compared with placebo is illustrated in ***Figure 2***: diuretics, centrally acting drugs, beta-blockers, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, all were found capable of significantly reducing the risk of stroke and major cardiovascular events, but evidence of risk reduction of other cardiovascular events and mortality was found with some drug classes only[22]. However, there were marked differences in trial design, total cardiovascular risk, blood pressure differences and sample size, and comparisons of meta-analyses of different class-specific placebo-controlled trials seem unwarranted.

The relative effectiveness of different drug classes can only be estimated by their head-to-head comparison in the same trial. This has been done in as many as 50 trials including 247.000 patients. A recent set of meta-analyses of these head-to-head comparative trials has seen that, for similar blood pressure reductions, the effects of all classes of blood pressure lowering drugs on most cardiovascular outcomes are not significantly different. A few differences can be found, however, particularly in the prevention of cause-specific events, with some drug classes being more effective than others for one type of events and less for another. On the whole, the formulation of a fixed paradigm of drug choice valuable for all hypertensive patients is not possible, and the benefits of blood pressure lowering drugs can be attributed predominantly to blood pressure lowering *per se*, as pointed out by ESH-ESC guidelines[13,23].

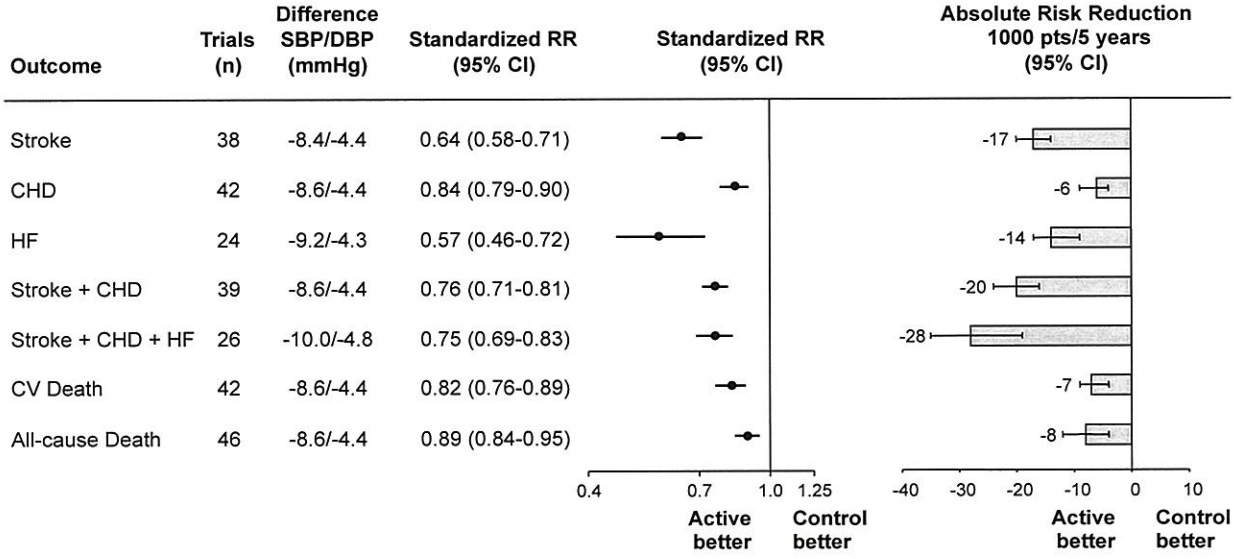


FIGURE 1.

Relative and absolute risk reduction of various outcomes in intentional blood pressure (BP) lowering trials.

Standardized risk ratio (RR) is to a systolic/diastolic blood pressure reduction of 10/5 mmHg. **CHD:** coronary heart disease; **CI:** confidence interval; **CV:** cardiovascular; **HF:** heart failure; **n:** number; **pts:** patients. Redrawn from data in Thomopoulos et al[21].

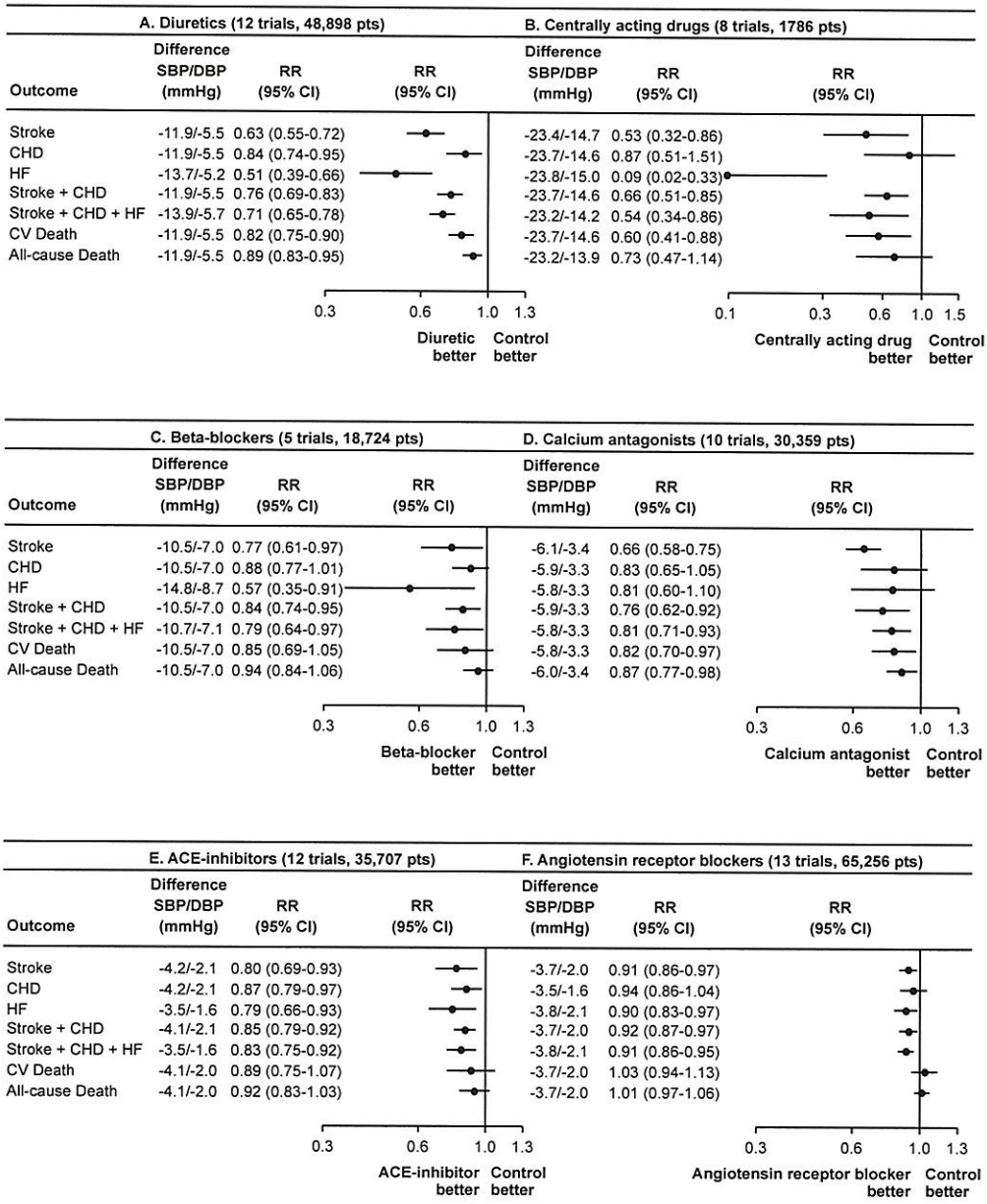


FIGURE 2.

Relative risk reduction of various outcomes in trials of blood pressure lowering by different classes of drugs.

A. Diuretics; **B.** Centrally acting drugs; **C.** Beta-blockers; **D.** Calcium antagonists; **E.** ACE-inhibitors; **F.** Angiotensin receptor blockers. ***Abbreviations as in Figure 1.*** From Zanchetti et al[20] by courtesy of American Heart Association.

Unanswered issues of antihypertensive treatment: initiation and goals

Unfortunately, a large (and, perhaps, excessive) number of trials have indulged to increment the evidence on the beneficial effects of blood pressure lowering, and on the comparative efficacy of various blood pressure lowering classes. As mentioned above, 67 trials on 245,885 patients have investigated outcome reduction by blood pressure lowering, and we have reported that relative risk reductions for all outcomes so calculated are not substantially different from figures calculated in 1994 when only 17 trials on 47653 patients were available[21,24]. Likewise, 50 trials on 247,006 patients have investigated the comparative efficacy of different antihypertensive drug classes[23]. Consequently, some issues of antihypertensive therapy have remained unanswered despite their crucial importance in daily medical practice, and are given conflicting solutions in current guidelines. The two major unanswered questions concern initiation of antihypertensive treatment and the target blood pressure to be achieved by drug treatment[25].

The question as to whether individuals with blood pressure values within the range of grade 1 hypertension (systolic

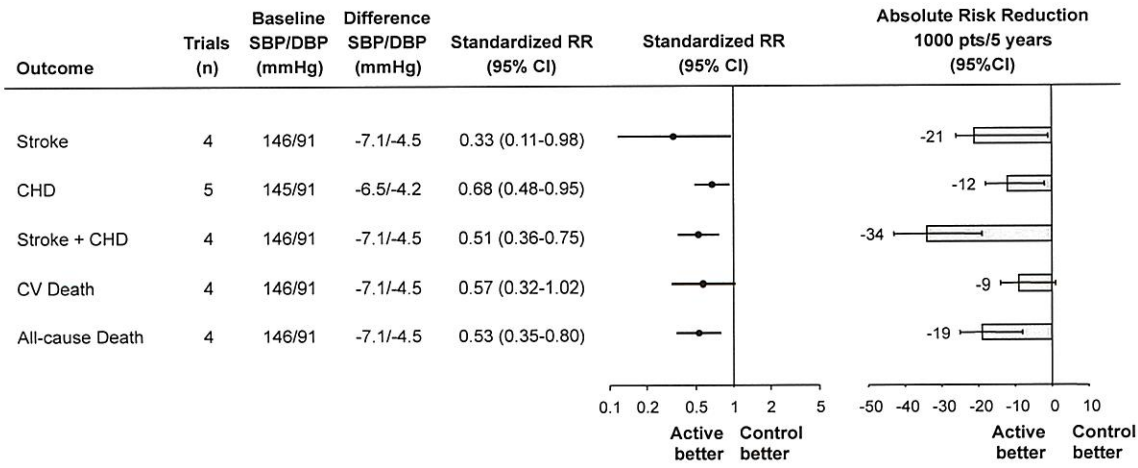


FIGURE 3.

Blood pressure (BP) lowering in randomized controlled trials (RCTs) with average baseline BP in grade 1 and low-moderate risk. Redrawn from data in Thomopoulos et al[28].

blood pressure 140 to 159 mmHg or diastolic blood pressure 90 to 99 mmHg) and low-moderate cardiovascular risk has never been approached directly, although it has an obvious reflection on the number of people to be prescribed antihypertensive drugs. The question was indeed explored in the 1970s and 1980s by a series of trials on "mild" hypertension, but unfortunately what was then defined "mild" hypertension has little relation to the current definition of grade 1 hypertension (the definition was then exclusively based on diastolic blood pressure values, with a variable range in most cases with upper limits well above 100 mmHg), and in some trials cardiovascular risk was high[25-26]. A 2012 Cochrane meta-analysis focused on individual patients in the old "mild" hypertension trials who could be correctly defined grade 1 hypertensive, but the number of patients so defined was very small and the statistical power of the meta-analysis quite low (for example, only 30 strokes available for analysis), so the results were unconclusive. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) has recently tried to increase the statistical power of this meta-analysis by adding "grade 1" hypertension individuals from other nine trials, but unfortunately about half of the newly added individuals were receiving background antihypertensive treatment at baseline and, therefore, could not properly be defined grade 1 hypertensives[27]. When individuals under baseline antihypertensive treatment were excluded from the meta-analysis, only stroke risk was significantly reduced by further blood pressure lowering treatment[27].

In our recent set of meta-analysis we have followed a different approach, that of using trial data in their entirety or in predefined subgroups, and stratifying them as grade 1, grade 2 and grade 3 hypertension trials according to the average systolic and diastolic blood pressure values at baseline[28]. An advantage of this approach is the high statistical power as all trials in which no antihypertensive treatment was given at baseline can be included in the meta-analysis. A limitation is that of probably including into a given grade a number of patients with blood pressure values out of the range defined for that particular hypertension grade. ***Figure 3*** shows that, when a meta-analysis was done of trials with baseline (untreated) mean blood pressure values within the grade 1 hypertension range and with an average cardiovascular risk in the placebo group within the low-moderate range, risk of stroke, coronary events, major cardiovascular events and all-cause death were significantly reduced by blood pressure lowering treatment[28].

The question of the target systolic and diastolic blood pressures to be achieved by treatment in order to optimize treatment benefits is of obvious clinical importance, but it has rarely been approached (and mostly in terms of diastolic blood pressure only). In lack of direct randomized trial evidence, the issue has often been explored in post-hoc analyses of trials data by correlating the incidences of cardiovascular outcomes with individual levels of treatment-achieved systolic or diastolic blood pressures, an approach that has generated the concept of the so-called J-shaped curve, suggesting that at low blood pressure values cardiovascular risk may be less effectively prevented than at intermediate levels. Though interesting, this approach is inadequate to provide definite answers to the question, because in this type of analysis randomization is lost and there is no way of understanding whether the increased outcome risk of the individuals achieving the lowest blood pressures is indeed caused by an excessive blood pressure reduction or whether the lowest blood pressures are only a sign of an increased baseline risk and poor clinical conditions of these patients[29]. It is no surprise, therefore, that different guidelines at different times have provided different recommendations[13].

Meta-analysis of available blood pressure lowering trials, however, may provide some more precise indications.

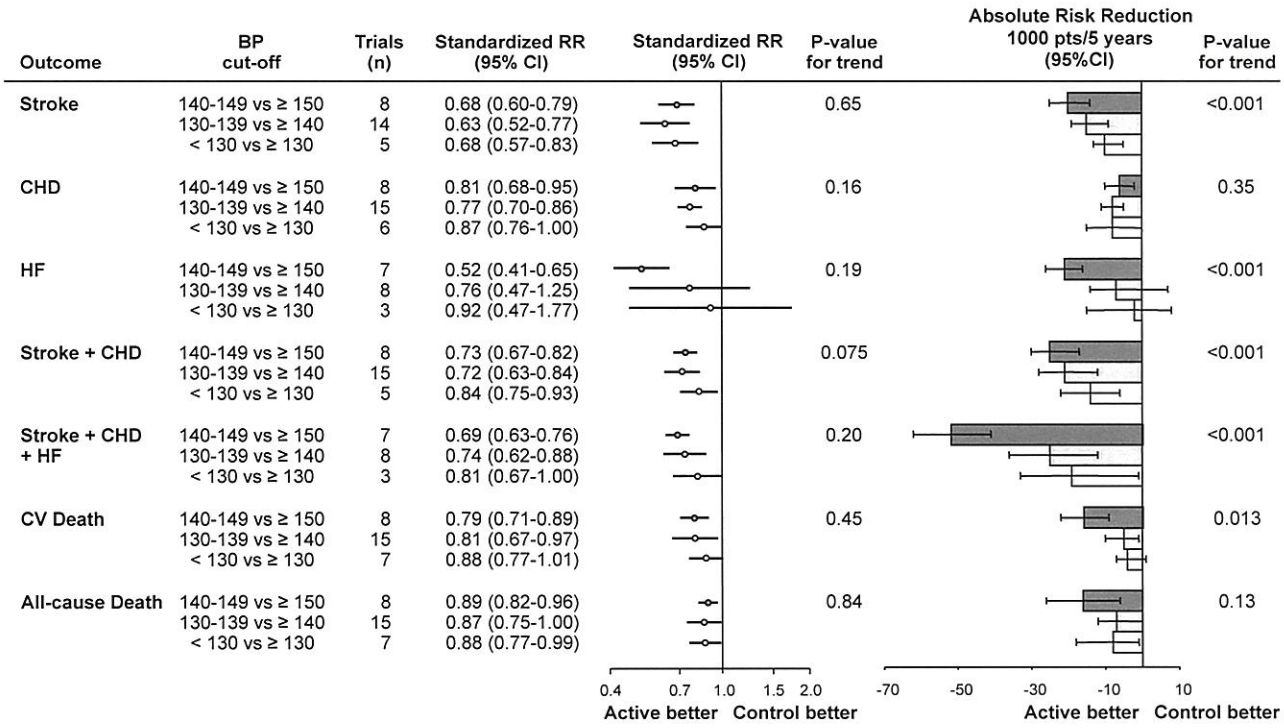


FIGURE 4.

Blood pressure (BP) lowering to systolic blood pressure (SBP) levels below versus above three different cutoffs. *Abbreviations as in Figure 1.* Redrawn from data in Thomopoulos et al[28].

Among the 68 trials of blood pressure lowering trials we have identified, 32 were found with average systolic blood pressures in the active versus the control group across three predeterminate cut offs (140-149 versus ≥150; 130-139 versus ≥140; <130 versus ≥130), and 29 with average diastolic blood pressures across two predeterminate cut offs (<90 versus ≥90; <80 versus ≥80)[21,28]. As illustrated in ***Figure 4***, outcome reductions were all statistically significant for comparisons across the two higher systolic cut offs (except for heart failure, less frequently reported as outcome in trials). Systolic blood pressure values below 130 mmHg were associated with significant reductions of strokes, but not coronary events, heart failure and cardiovascular mortality. Absolute risk reductions of most outcomes gradually decreased for systolic blood pressure reductions across progressively lower cut offs. Likewise, reductions of diastolic blood pressure below the 90 and 80 mmHg cut offs reduced the risk of all major outcomes, but when trials with baseline diastolic blood pressures lower than 90 mmHg were excluded, lowering diastolic pressure below the 80 mmHg cut off significantly reduced the risk of stroke only. The conclusion of these meta-analyses is that, while reducing systolic and diastolic blood pressures just below 130 and 80 mmHg appears safe (the mean risk estimates are never greater than 1), achieving these lower targets only adds some further benefit in terms of stroke reduction[20,28].

Goals for the future

Through the last 50 years hypertension research has shown by the best evidence based investigation that founded on randomized controlled trials, that blood pressure lowering drug treatment dramatically reduces cardiovascular morbidity and mortality of hypertensive patients. Less direct evidence, but nonetheless post-hoc evidence from meta-analyses, supports also treating individuals with grade 1 hypertension and low-moderate risk. Drug treatment of low-moderate risk hypertensives is further supported by another recent set of meta-analysis showing that, by reserving treatment to high risk patients cost-effectiveness of treatment is obviously increased, but the residual risk of the treated patients (that is the incidence rate of cardiovascular events occurring despite treatment) is also dramatically increased[30]. There is also solid evidence of the benefits of reducing systolic and diastolic blood pressures to below 140 and 90 mmHg, respectively.

Despite this overwhelming evidence, studies performed in all parts of the world concordantly show that awareness of being hypertensive, treatment prescription once hypertension is discovered, and effective reduction of blood pressure below the 140/90 mmHg target when treatment is instituted are discouragingly low[13]. Physician inertia, patient low adherence to chronic therapy, and deficiencies of healthcare systems are correctly considered the main causes of the current practical failure of what should otherwise be conside-

red one of the greatest successes of medical research in the second half of the past century.

The major goal of hypertension research in the next decades, beyond searching for new drugs (welcomed in any case) is finding realistic solutions to the problem of hypertension control, a task the more and more urgent the higher is the epidemics of cardiovascular diseases spreading from affluent countries to low income parts of the world. Continuing to pay lip service and follow preaching approaches to physician inertia and patient lack of adherence is going nowhere. Fortunately, information technology is providing us with means of bypassing physician inertia, continuously stimulating patient adherence, and overcoming health care system deficiencies. If utilization of these new mobile technologies is actively pursued, there are hopes that the problem of hypertension control, and more in general, of chronic disease control, will be favourably solved.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zanchetti A. Blood pressure: from systolic to diastolic and back to systolic values as guides to prognosis and treatment. In: Birkenhäger WH, Robertson JIS and Zanchetti A (eds): Handbook of Hypertension, Vol. 22: Hypertension in the Twentieth Century. Elsevier B.V., **2004**; pp 143-150.
2. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hosp Res **1836**; 1: 338-79.
3. Mahomed FA. Chronic Bright's disease without albuminuria. Guy's Hosp Rep **1881**; 3rd ser. 25, 295.
4. Huchard H. Maladies du Coeur et des Vaisseaux. Paris: Doin: **1889**.
5. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gazz Med Torino **1896**; 47: 981-96, 1001-17.
6. Riva-Rocci S. Tecnica sfigmomanometrica. Gazz Med Torino **1897**; 48: 161-72, 181-91.
7. Forlanini C. Contributo allo studio della patogenesi dell'ipertensione arteriosa. Gazz Med Torino **1899**; 50: 561-72.
8. Frank E. Bestehen Beziehungen zwischen chromaffinem System und der chronischen Hypertonie des Menschen? Ein kritischer Beitrag zu der Lehre von der physio-pathologischen Bedeutung des Adrenalins. Dt Arch Klin Med **1911**; 103: 397.
9. Korotkoff NS. On methods of studying blood pressure (in Russian). Izv Imper Voenno-Med Akad **1905**; 11: 365-67.
10. Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors. Supplement to Blood Pressure Study. New York: Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors, **1941**.
11. Pickering G. High Blood Pressure, 2nd edn. London: J&A Churchill, **1968**.
12. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet **2002**; 360: 1903-13.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens **2013**; 31: 1281-1357.
14. Swales JD. Platt versus Pickering. An episode in recent medical history. **1985**, London, The Keynes Press.
15. Dawler TR, Kannel WB, Revotskie N et al. Some factors associated with the development of coronary disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. Am J Public Health **1959**; 49: 1349-56.
16. Fisher JW. The diagnostic value of the sphygmomanometer in examinations for life insurance. JAMA **1914**; 63: 1752.
17. Boerhaave H. Aphorismes, Amsterdam, **1709**.
18. White PD. Heart Disease, 3rd ed., New York, MacMillan, **1944**.
19. Zanchetti A. Interventional trials in hypertension: what have we learned and what remains to be learned?. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension, 2nd ed., Boca Raton, CRC Press; **2014**: Chapter 29, 283-98.
20. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension. A critical reappraisal. Circ Res **2015**; 116: 1058-73.
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens **2014**; 32: 2285-95.
22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs. Overview and meta-analyses. J Hypertens **2015**; 33: 195-211.
23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs. Overview and meta-analyses. J Hypertens **2015**; 33: in press.
24. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull **1994**; 50: 272-98.
25. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. J Hypertens **2009**; 27: 923–34.
26. Zanchetti A. Do we over treat mild hypertension? Expert Opin Pharmacother **2015**; in press.
27. Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med **2015**; 162: 184-91.
28. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels. Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens **2014**; 32: 2296-2304.
29. Zanchetti A, Liu L, Mancia et al. Blood pressure and LDL-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline. Review of available trial evidence. J Hypertens **2014**; 32: 1741-50.
30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk. Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens **2014**; 32: 2305-14.

Artículo de Revisión

El receptor cardíaco de mineralocorticoides: Pasado, presente y futuro

Heart mineralocorticoid receptor: Past, present and future

Horacio E Cingolani, Irene L Ennis

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET, La Plata, Buenos Aires. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Tres ensayos clínicos realizados en el transcurso de los últimos 20 años –RALES, EPHESUS y EMPHASIS-HF- marcaron un nuevo hito en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC)[1-3]. Demostraron que el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MR) agregado a la terapia convencional era capaz de disminuir de forma muy significativa la morbi-mortalidad de estos pacientes. Por este motivo los antagonistas del MR han sido declarados drogas de clase I en las recomendaciones para el tratamiento de la IC. No obstante, no ha sido dilucidado aun con precisión el mecanismo por el cual ejercen tan significativo beneficio. Por otro lado, y lamentablemente, persisten siendo drogas subutilizadas, prescriptas solo a aproximadamente un tercio de los pacientes elegibles[4-5].

En este artículo de revisión describiremos someramente el camino recorrido por los antagonistas del MR en el tratamiento de la IC, con particular interés en los mecanismos que podrían explicar los beneficios obtenidos con su uso y los desafíos para el futuro.

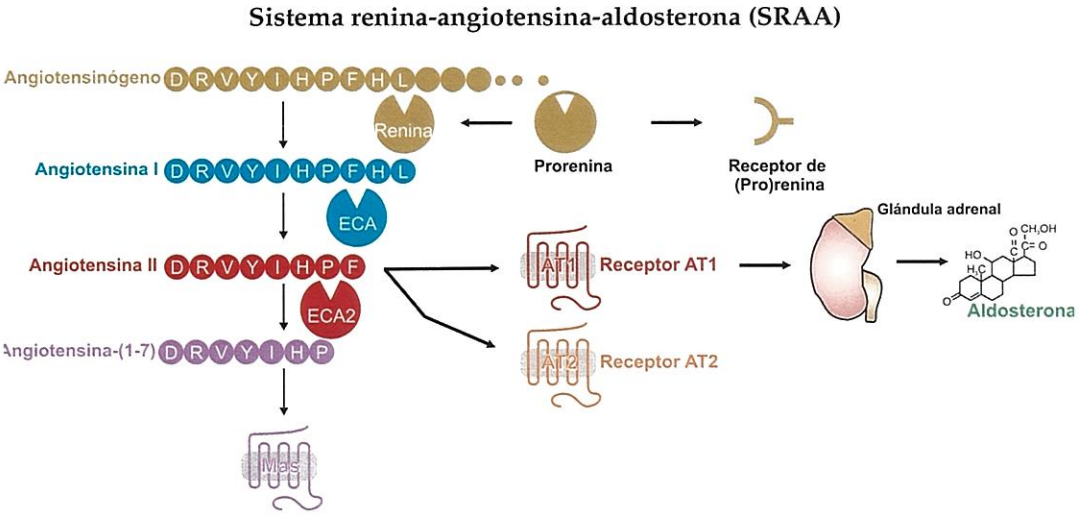


FIGURA 1.

El angiotensinógeno, de expresión fundamentalmente en el hígado es clivado por la renina de origen renal para liberar angiotensina I; ésta es a su vez sustrato de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), dando origen a la angiotensina II. Este octapéptido cumple una gran variedad de funciones en distintos órganos y tejidos principalmente interactuando con el receptor de tipo 1 (AT1), si bien en ciertas condiciones particulares algunas de sus acciones son mediadas por el receptor de tipo 2 (AT2). A su vez, la angiotensina II puede ser sustrato de la ECA2 originando angiotensina[1-7] con numerosas acciones a través del receptor Mas, que son objeto de intenso estudio en la actualidad. La Angiotensina II es el estímulo más potente `para la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

Autor para correspondencia: **Dr. Horacio E. Cingolani.** Avenida 60 y 120 2° piso. La Plata. 1900. La Plata, Argentina.
e-mail: cicmes@me.com

PASADO

1.1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y **Mineracorticoide** (MR)

El SRAA (esquematizado en la ***Figura 1***) genera una serie de hormonas de gran relevancia no solo en la regulación de la función cardiovascular sino también en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. Mientras que la renina, primer eslabón de este sistema, fue descripta por Tigersted y Bergman hace más de 115 años, un grupo de prestigiosos investigadores argentinos integrado por los Dres. Eduardo Braun Menéndez, Juan M. Muñoz, Juan C. Fasciolo y Luis F. Leloir, fue pionero (en forma simultánea aunque independiente con un grupo de Cleveland, EE.UU, comandado por Irving H. Page) en el descubrimiento de la angiotensina hace unos 75 años[6-7]. La angiotensina fue inicialmente denominada por el grupo argentino como "hipertensina" y por el grupo de Cleveland como "angiotonina". Casi dos décadas después se realizan en Ann Arbor, Michigan unas conferencias en conmemoración de los 25 años de los experimentos de H. Goldblatt induciendo hipertensión arterial por constricción unilateral de la arteria renal en perros que habían sido críticos en el proceso de descubrimiento de la angiotensina por los argentinos[8]. En dicha oportunidad se reúnen los Dres. Braun Menéndez (representando al equipo de investigadores argentinos) y Page (por el grupo de norteamericanos) y acuerdan unificar el nombre de la hormona que habían descubierto tomando la mitad de la denominación que cada grupo había acuñado originalmente; así surgió el término angiotensina[9]. La aldosterona, último eslabón de esta cascada enzimática, es un agonista fisiológico del MR y fue aislada y caracterizada por primera vez en 1953 a partir de un homogenato de 500 kg de glándulas adrenales[10-11]. Es una hormona esteroidea sintetizada mayoritariamente en la zona glomerular de la corteza adrenal, aunque también presente en otros órganos, entre ellos el sistema nerviosos central, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y el propio corazón, ejerciendo funciones autócrinas y parácrinas[12-16]. El estímulo más potente para la secreción de aldosterona es la angiotensina, aunque también está regulada su secreción por la concentración plasmática de K^+.

Unos 20 años más tarde del aislamiento de la aldosterona, el grupo de Edelman y colaboradores describió por primera vez al receptor al que se unía con alta afinidad esta hormona, el MR[17]. Clásicamente, una vez formado el complejo aldosterona/MR se dimeriza y trasloca al núcleo donde se comporta como un factor de transcripción dependiente de ligando. Allí interactúa con secuencias específicas (elemento de respuesta hormonal) en los promotores de ciertos genes blanco disparando su transcripción. Los efectos genómicos demoran aproximadamente 1 hora en comenzar a evidenciarse, y varias horas o incluso días en completarse la modificación génica. Sin embargo, en los últimos años han comenzado a describirse numerosos efectos no genómicos de la aldosterona, de desarrollo mucho más rápido (segundos a minutos); cuyo mecanismo y relevancia fisiopatológica aún no han sido completamente esclarecidos[18]. En algunos casos involucrarían la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico a través de la quinasa Src[19-21]. Además, existirían numerosas vías de entrecruzamiento y comunicación entre los efectos rápidos no genómicos y los más lentos que implican modificación de la transcripción génica, mediando en conjunto el efecto biológico final.

La activación del MR desencadena una amplia variedad de efectos en distintos órganos y tejidos que se representan so-

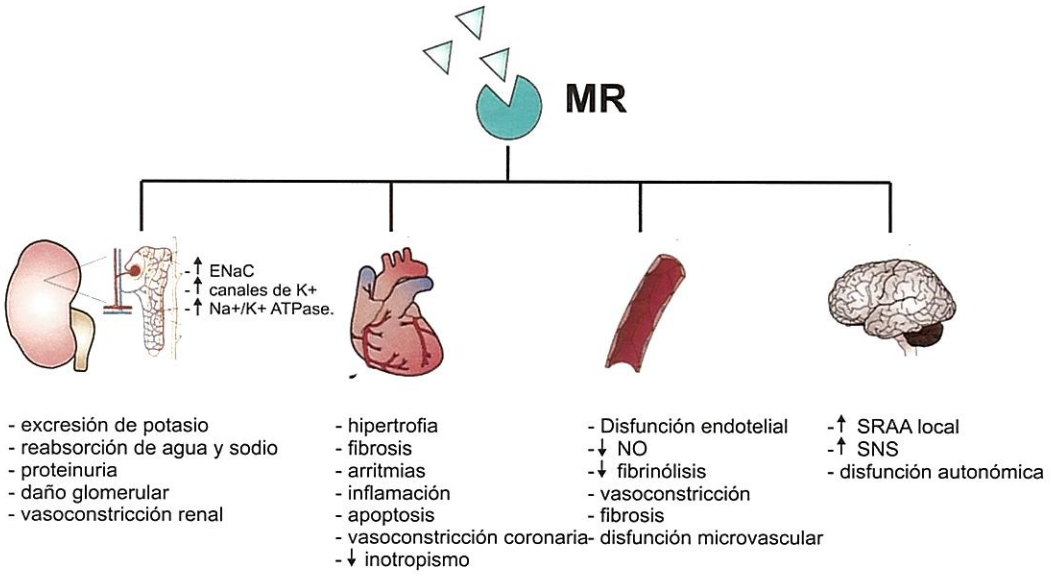


FIGURA 2.

La activación del MR además de jugar un papel crítico en la regulación de la homeostasis del Na+ y del K+ plasmáticos a través de sus acciones renales (especialmente en túbulo conector y colector cortical), desencadena una amplia variedad de efectos en distintos órganos y tejidos, a menudo en circunstancias fisiopatológicas. Estos efectos se representan someramente en la figura.

meramente en la ***Figura 2***; siendo su función mejor conocida la de contribuir al mantenimiento de la homeostasis del Na^+ y del K^+ plasmáticos a partir de los efectos de la aldosterona sobre el túbulo conector y colector cortical renal que regulan su excreción urinaria.

Si bien la aldosterona, como ya dijimos, es el agonista fisiológico del MR, el cortisol se une al MR con la misma afinidad y sus concentraciones plasmáticas son ~ 1000 veces mayores que las de aldosterona. Aproximadamente el 95% del cortisol circula en plasma unido a proteínas mientras que la aldosterona lo hace en una proporción muy inferior, cercana al 50%, con lo cual la concentración efectiva de cortisol es unas 100 veces mayor que la de aldosterona. En condiciones fisiológicas el cortisol ocupa el MR pero no activa al receptor, sino que actúa como antagonista. Por lo tanto, resulta evidente que la aldosterona no podría interactuar y activar al MR si no fuera por la presencia de algún mecanismo que evite la ocupación del receptor por el cortisol. En el caso del MR de los epitelios este mecanismo está representado por la coexpresión de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenase tipo 2 (11-BHSD2) que previene la sobreactivación del MR por el cortisol. Esta enzima convierte al cortisol en cortisona que posee mucha menor afinidad por el MR (***Figura 3***).

Si bien la expresión de la enzima 11-βHSD2 ha sido reportada en corazón, sus niveles son muy bajos en los cardiomiocitos, motivo por el cual no jugaría un papel crítico. Por lo tanto, y tal como mencionáramos anteriormente, en el miocardio los glucocorticoides endógenos ocuparían al MR pero sin mimetizar los efectos de la aldosterona sino que actuando como antagonistas[22-23]. Resulta entonces difícil entender cómo en circunstancias patológicas como el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca la aldosterona logra activar al MR cardíaco (ocupado por cortisol). Este punto lo discutiremos más adelante en la Sección **2.**1.

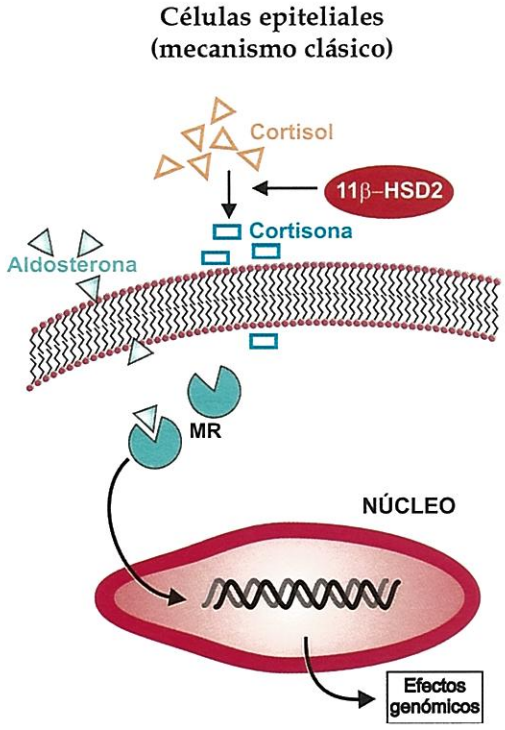


FIGURA 3.

La afinidad del MR por aldosterona y cortisol es muy similar, sin embargo la concentración plasmática efectiva de cortisol es unas 100 veces mayor que la de aldosterona y por ello resulta necesaria la presencia de un mecanismo que evite la sobreactivación del MR por cortisol y en cambio permita su activación selectiva por aldosterona. En el caso de los epitelios que son blanco de la aldosterona, este mecanismo está representado por la expresión de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenase tipo 2 (11-BHSD2) que convierte al cortisol en cortisona, con mucha menor afinidad por el MR. Una vez formado el complejo aldosterona/MR éste se dimeriza y trasloca al núcleo donde clásicamente se comporta como un factor de transcripción dependiente de ligando induciendo efectos genómicos específicos.

1.2. Antagonistas del MR

La espironolactona fue el primer antagonista del MR y surgió en la década de los '50s como resultado de la búsqueda de un diurético con un mecanismo de acción complementario al de los fármacos en uso, que permitiese potenciar el efecto de las tiazidas y revertir la hipopotasemia secundaria al tratamiento crónico con dichos compuestos[24]. Si bien la espironolactona resultó un buen diurético, la presencia de efectos adversos derivados de su actividad androgénica y progesteronérgica (ginecomastia dolorosa, disturbios menstruales en mujeres no menopaúsicas), limitó su uso clínico. Luego de más de 50 años de haberse comenzado a emplear en el tratamiento de pacientes, existen sólo otros dos compuestos farmacológicos antagonistas del MR disponibles para el uso clínico: la eplerenona (más selectivo, con menos efectos indeseados) y el canrenoato (un derivado de la espironolactona de uso endovenoso).

Dado que hallazgos más recientes, y que discutiremos más adelante, indican que no solo la aldosterona puede activar al MR, debería reemplazarse el término "antagonistas de la aldosterona" ampliamente difundido por "bloqueantes del receptor MR" que posiblemente refleje mejor la realidad.

PRESENTE

Aldosterona y MR como actores protagónicos en la enfermedad cardiovascular

La visión clásica acerca de los efectos de la aldosterona que ocurren como consecuencia de la activación del receptor mineraorticoide (MR) y están limitados a la regulación del balance hidrosalino y de la presión arterial, está siendo progresivamente reemplazada a partir de evidencias tanto experimentales como clínicas que demuestran un rol pleiotrópico del MR en la fisiopatología cardiovascular. El MR además de encontrarse en las células epiteliales de los túbulos renales, del colon y de las glándulas salivales y sudoríparas, también se expresa en múltiples tipos celulares muchos de ellos presentes en el corazón, incluidos los car-

diomiocitos, las células del endotelio y del musculo liso de las arterias coronarias, los fibroblastos y células inflamatorias como los macrófagos[25]. Más aun, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como con fibrilación auricular (FA) se ha demostrado un aumento en la expresión miocárdica del MR[26-27].

El rango normal de concentración plasmática de aldosterona en humanos es de 42 a 201 pg/ml[28]. A pesar de que la mayoría de los estudios no detectaron niveles elevados de aldosterona plasmática en los pacientes hipertensos, salvo en una minoría, en el Estudio Framingham se observó una buena correlación entre los cuartiles de concentración de aldosterona plasmática y los niveles de presión arterial[29-30]. Además, ya hace algo más de 20 años se estableció la existencia de una correlación positiva entre los niveles de aldosterona plasmática y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca o con la masa ventricular izquierda y la morbimortalidad en pacientes con adenomas productores de aldosterona[31-32]. Más recientemente se demostró que no solo los niveles plasmáticos elevados de aldosterona sino también los de cortisol, otro agonista posible del MR, eran indicadores independientes de mortalidad, con valor pronóstico complementario en pacientes con IC crónica[33]. Por otro lado, la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona al momento del ingreso hospitalario de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) se correlaciona en forma fuerte e independiente con una mayor morbimortalidad[28]. Esto confiere un gran valor pronóstico a los niveles plasmáticos de aldosterona al momento de la presentación del infarto agudo de miocardio. Si bien los beneficios conferidos por el bloqueo del MR resultan evidentes días a semanas después de haber iniciado el tratamiento, cuando los niveles de aldosterona plasmática ya han disminuido, es posible especular que si se administrase el bloqueante del MR más precozmente, incluso en las primeras horas de evolución del infarto, los efectos podrían ser aún mayores.

Las concentraciones de aldosterona detectadas en corazones humanos son 0.1 nmol/L (25 pg/g) en corazones sanos y 15 nmol/L (5000 pg/g) en corazones insuficientes[34]. Más aún, un estudio muy interesante realizado por Mizuno y col. demostró en sangre del seno coronario que la liberación cardíaca de aldosterona estaba aumentada en los corazones de individuos con IC, y que ello ocurría en forma proporcional a la severidad del fallo cardíaco[13].

Entre los efectos cardíacos deletéreos directos derivados de la activación del MR se incluyen el remodelamiento cardíaco y el desarrollo de hipertrofia cardíaca, la prolongación del potencial de acción generando un sustrato proarritmogénico (prolongación del QT, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida), la reducción del flujo coronario y la injuria e isquemia miocárdicas. Algunos de estos efectos son producto de la activación de la transcripción de ciertos genes (efecto genómico) mientras que otros son de desarrollo mucho más rápido, en segundos o minutos a partir de la activación de segundos mensajeros (efectos no genómicos)[35-37]. Lo que es interesante destacar es que estos efectos perjudiciales son en gran parte independientes de los efectos sobre la presión arterial sistémica[38].

En el marco de las enfermedades cardiovasculares persisten muchos interrogantes a resolver en cuanto al ligando que activa al MR, así como las vías de señalización intracelular involucradas. Resultados de un estudio experimental en animales demuestran que bajo condiciones de daño tisular, específicamente estrés oxidativo como ocurre por ejemplo en corazones insuficientes, el cortisol se comporta como un agonista del MR, mimetizando los efectos de la aldosterona[39]. Estos estudios en corazones aislados de rata mostraron

TABLA 1.
Principales ensayos clínicos con antagonistas del MR en pacientes con IC.

	RALES[1]	EPHESUS[2]	EMPHASIS-HF[3]	TOPCAT[4]
Año	1999	2003	2011	2014
Punto final principal	Mortalidad global	Mortalidad global, muerte por IC, hospitalización por IC	muerte por IC, hospitalización por IC	muerte por IC, hospitalización por IC
N° de pacientes	1663	6642	2737	3445
Criterios de inclusión	IC severa (III-IV)	IC post IAM	IC leve	IC sintomática
FEy (%)	<35	<40	<35	>45
Antagonista del MR	espironolactona	eplerenona	eplerenona	espironolactona
Mortalidad total	30% reducción	15x reducción	34% reducción	NS*
Mortalidad CV	31% reducción	17% reducción	37% reducción	NS*
Hospitalización por IC	33% reducción	23% reducción	42% reducción	15% reducción

*No se observaron diferencias significativas respecto al grupo placebo.

que tanto la aldosterona como el cortisol en concentraciones similares (rango nanomolar, y por debajo de las necesarias para activar al receptor de glucocorticoides) aumentaban el tamaño del infarto miocárdico y el índice mitótico de forma equivalente. Dichos efectos eran revertidos por espironolactona pero no por un antagonista del receptor de glucocorticoides, confirmando la participación del MR. Además la espironolactona *per se* ejercía una acción cardioprotectora (en términos del tamaño del infarto y el índice apoptótico) aun en ausencia de aldosterona o cortisol. Es decir, la espironolactona al interactuar con el MR no sólo evitaría el efecto perjudicial de la aldosterona sino que además desencadenaría una respuesta beneficiosa, actuando de este modo como un agonista inverso (aquel agonista que al activar un receptor desencadena la respuesta opuesta a la del agonista natural)[39]. La ***Figura 4*** esquematiza el mecanismo de activación del MR propuesto para células no epiteliales en condiciones fisiopatológicas.

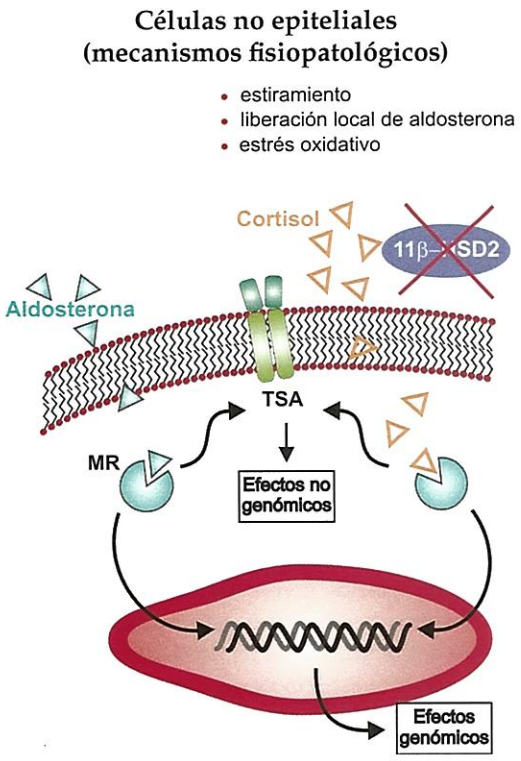


FIGURA 4.

La ausencia de la enzima 11β-HSD2 en tejidos no epiteliales que son blanco de efectos mediados por la activación del MR obliga a pensar en la existencia de algún mecanismo/s que permita la activación del receptor. Entre ellos, los que reúnen mayores evidencias en el caso de la fisiopatología cardíaca son el estiramiento del miocardio (por deformación del MR o por inducir la liberación de aldosterona), el aumento del estrés oxidativo (que podría permitir la activación del MR aun por cortisol) y la liberación local de aldosterona que podría alcanzar entonces concentraciones suficientes para desplazar al cortisol y activar al MR.

RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF, TOPCAT

El **RALES** (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*)[1] es un estudio doble ciego que incluyó entre los meses de marzo de 1995 y diciembre de 1996, 1663 pacientes con insuficiencia cardiaca severa y fracción de eyección del ventrículo izquierdo no mayor al 35%. Los pacientes fueron randomizados para recibir espironolactona (25 mg/día) o placebo, sumado a la terapia convencional con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un diurético de asa y a menudo digoxina. El estudio se suspendió prematuramente a los 24 meses de seguimiento en promedio, al comprobarse la eficacia del tratamiento con el antagonista del MR en un análisis intermedio. Se observó una reducción de la mortalidad (~ 30%) que se atribuyó a un menor riesgo de muerte tanto por progresión de la falla cardíaca como de muerte súbita de origen cardíaco en los pacientes tratados con espironolactona. Además se evidenció una disminución significativa (~35%) en la frecuencia de hospitalización por progresión de la insuficiencia cardíaca y mejoría de los síntomas de acuerdo a la estratificación según las clases funcionales de la New York Heart Association. Estos beneficios ocurrieron en ausencia de efectos adversos severos y fueron evidentes a partir de los 2 a 3 meses de tratamiento persistiendo durante el tiempo que duró el estudio. Los investigadores consideraron muy poco probable que el beneficio del tratamiento se debiese a modificaciones hemodinámicas o en la excreción de sodio, en cambio especularon que se deberían a una reducción de la fibrosis miocárdica y vascular, reducción de la perdida de potasio y aumento de la captación miocárdica de noradrenalina.

El **EPHESUS** (*Eplerenone Post myocardial infarction Heart failure Eficacy and SUrvival Study*)[2]. fue un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo destinado a evaluar el efecto de sumar al tratamiento convencional un antagonista selectivo del MR, la eplerenona, sobre la morbimortalidad de pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. El estudio incluyó más de seis mil pacientes entre los meses de diciembre de 1999 y diciembre de 2001, la eplerenona (25-50 mg/día) se incorporó al tratamiento entre los 3-14 días posteriores al infarto. Al cabo de un seguimiento promedio de 16 meses permitió observar una reducción significativa en la morbimortalidad de los pacientes con IAM e insuficiencia cardíaca a los que se incorporó eplerenona a su tratamiento.

La mayor reducción de la mortalidad observada tanto en el RALES como en el EPHESUS fue muy temprana luego de la randomización de los pacientes, por lo cual resulta improbable que se deba exclusivamente a la prevención del remodelado del VI. Por otro lado, el tratamiento con los bloqueantes del MR disminuyó la dispersión de QT así como la prevalencia de muerte súbita entre los sujetos incluidos en el RALES y en el EPHESUS.

Otro aspecto muy importante para considerar es que en los pacientes de ambos estudios los niveles plasmáticos de aldosterona y sodio fueron normales. Esto sugiere la posibilidad de que en el marco de enfermedades cardiovasculares el MR se

active por mecanismos distintos de la aldosterona plasmática, tema que discutiremos más adelante en esta revisión. Además resulta una evidencia firme que sustenta la utilidad del tratamiento con antagonistas del MR en pacientes con IC aun con niveles normales de aldosterona plasmática. Subestudios del RALES y del EPHESUS realizados *post hoc* sugieren que los efectos beneficiosos a largo plazo de los antagonistas del MR observados en los pacientes con IC son independientes de su efecto como diuréticos ahorradores de potasio.

El **EMPHASIS-HF** (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure*)[3] fue el tercer ensayo clínico que se llevó a cabo a fin de evaluar la eficacia de incorporar un antagonista del MR al tratamiento convencional de los pacientes con IC. En este caso específicamente el objetivo fue evaluar el efecto de la eplerenona (25-50 md/día) sobre la morbimortalidad de pacientes con IC crónica con compromiso de la función sistólica (fracción de eyección no mayor de 35%), clase II de la NYHA. Nuevamente, de forma similar a lo ocurrido con el RALES, el estudio debió suspenderse en forma prematura, luego de un seguimiento promedio de 21 meses, al comprobarse que el tratamiento con eplerenona redujo tanto el riesgo de muerte como el de hospitalización.

A diferencia de los resultados beneficiosos detectados en los tres ensayos clínicos ya mencionados, se presentan los resultados del **TOPCAT** (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*)[40], un estudio clínico diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento con espironolactona en pacientes con IC sintomática con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada (fracción de eyección ≥45%). Este ensayo clínico incorporó 3445 pacientes que fueron seguidos durante algo más de tres años sin poder demostrar una reducción significativa en el end-point combinado primario (mortalidad de causa cardiovascular, hospitalización por IC o paro cardíaco no mortal) en los pacientes tratados con espironolactona comparado con los que recibieron placebo. Sin embargo, se apreció una discreta disminución en el riesgo de hospitalización por IC en los pacientes tratados con espironolactona. Definitivamente resulta necesario continuar con la investigación en esta área a fin de precisar el papel del MR en la IC con función sistólica conservada. La ***Tabla 1*** resume las características principales de estos cuatro ensayos clínicos.

Un nuevo estudio clínico cuya recolección de datos finalizó a medidos del 2014 es el **ALBATROSS** (*Aldosterone Blockade Early After Acute Myocardial Infarction*)[41]. Fue designado con la intención de evaluar la superioridad del inicio tan pronto como sea posible (dentro de las primeras 72 hs.) luego de un infarto agudo de miocardio del antagonismo del MR sumado a la terapia convencional sobre el tratamiento estándar. La hipótesis del mismo es que el bloqueo precoz del MR es capaz de reducir los eventos cardiovasculares en el transcurso de los 6 meses posteriores. Aún no han sido publicados sus resultados.

FUTURO

Uno de los desafíos a enfrentar en el transcurso de los próximos años es dilucidar quién es realmente el responsable del daño cardiovascular: ¿la aldosterona, el MR o ambos?. Por un lado, el efecto beneficioso indudable obtenido con el tratamiento con antagonistas del MR demuestra claramente que la activación de este receptor es perjudicial en el contexto de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca (IC), el infarto de miocardio (IAM) y las arritmias auriculares y ventriculares. No obstante, no está definitivamente establecido que sea la aldosterona la responsable de la activación. Ya hemos mencionado que el MR tiene igual afinidad por el cortisol que por la aldosterona, contando el primero con mayores concentraciones plasmáticas. Sin embargo son también numerosas las evidencias experimentales de efectos directos de la aldosterona sobre el miocardio[20-21, 42-44]. ¿Cómo puede entonces ser la aldosterona el agonista que active al MR en tejidos en los que la expresión de la 11β HSD2 es mínima o nula como ocurre en los cardiomiocitos, y que por lo tanto el MR está ocupado, aunque no activado, por el cortisol?. Posiblemente exista algún otro mecanismo que permita la activación selectiva del MR por aldosterona. La compartamentalización de la aldosterona, modificaciones postraslacionales del MR y el aumento del estrés oxidativo podrían ser factores que influyan sobre la afinidad del MR, favoreciendo su activación por aldosterona. Otro punto importante en este sentido es la mayor eficiencia del complejo aldosterona-MR que cortisol-MR para inducir la transactivación, una de las vías intracelulares implicadas en numerosos efectos disparados por la activación del MR. El complejo aldosterona-MR es más estable y unas 200 veces más activo para transactivar que el cortisol-MR[45]. Un gran desafío será dilucidar las distintas vías de señalización disparadas por la activación del MR por cada ligando. Incluso el reclutamiento de co-activadores o represores podría depender del ligando que active al MR y eso darle la especificidad de respuesta. Independientemente de cual sea el agonista del MR y el mecanismo de señalización exactos involucrados en la fisiopatología cardíaca, nosotros hemos propuesto recientemente que el estiramiento del miocardio es un activador del MR, al menos en animales[46-47]. Este no es un punto menor si se tiene en cuenta que tanto en el corazón que ha sufrido un IAM como en aquel con IC, el miocardio viable está estirado. El mecanismo por el cual el estiramiento del musculo cardíaco conduce a la activación del MR no ha sido completamente dilucidado aun. Posiblemente involucre la liberación local de aldosterona o incluso cortisol que, favorecidos por un aumento local de las especies reactivas del oxígeno que ocurre en estas condiciones patológicas activarían al receptor. Sin embargo, también existe la posibilidad de que el estiramiento, por un mecanismos físico estrictamente, deforme y active al MR tal como ha sido descripto por el grupo de Issei Komuro para el receptor AT1 de angiotensina 2[48]. La dificultad para detectar beneficios derivados del tratamiento con antagonistas del MR en los pacientes con IC con fracción de

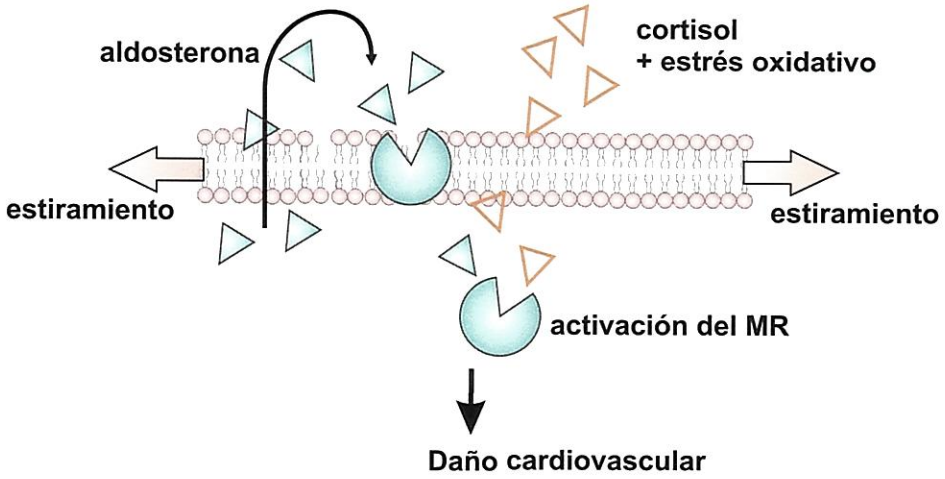


FIGURA 5.

El rol patogénico de la activación del receptor de mineralocorticoides (MR) cardíaco es indiscutido al momento actual, fundado no solo en las múltiples evidencias surgidas de la experimentación básica sino también en los resultados inequívocos de los ensayos clínicos RALES, EPHESUS y EMPHASIS[1-3]. No obstante ello, aún no se ha dilucidado el mecanismo de activación del MR, ni tampoco su localización ya que hay evidencias que sustentan que podría ser una fracción de receptores localizados en la membrana plasmática del cardiomiocito[52]. El estiramiento del miocardio es un fenómeno común a las patologías cardiovasculares en las que se demostró fehacientemente el beneficio de los antagonistas del MR. En este sentido, en experimentación animal nosotros hemos demostrado que el estiramiento del miocardio activa al MR[46-47]. Este proceso podría implicar la liberación local de aldosterona, alcanzando concentraciones suficientes para activar a su receptor (independientemente de las concentraciones plasmáticas de la hormona); activación del receptor por deformación física del mismo, tal como fuera propuesto para el receptor AT1 de angiotensina II activación del MR por cortisol, favorecida en este caso por un aumento en el estrés oxidativo inducido por el mismo estiramiento; o quizás algún otro mecanismo aun no dilucidado[48]. En línea con nuestros hallazgos acerca de la activación del MR por estiramiento del miocardio se encuentran también los resultados de Mizuno y col. que detectan un aumento de la concentración plasmática de aldosterona en la sangre del seno coronario solo en los corazones de sujetos con IC, en los que además observaron una correlación positiva entre estos niveles de aldosterona y el grado de dilatación del ventrículo izquierdo[13].

eyección conservada (**TOPCAT**) parecería sustentar el concepto de que el estiramiento del miocardio (ausente en esta condición) sería un disparador importante de la activación del MR[40]. La ***Figura 5*** esquematiza someramente este punto. Otro punto sumamente importante a esclarecer es el / los mecanismos que subyacen al efecto cardioprotector de los antagonistas del MR. Si bien a priori podría haberse pensado en su efecto diurético, tanto datos clínicos derivados de distintos estudios como así experimentales excluyen esta posibilidad.

Numerosos modelos experimentales han demostrado que la aldosterona estimula la síntesis y depósito de colágeno (perivascular e intersticial) conduciendo al remodelamiento cardíaco. Este efecto es particularmente importante en la progresión de la IC así como en el favorecimiento de arritmias, las dos causas más importantes de morbimortalidad en los pacientes con IC. Por lo tanto, su prevención o atenuación mediante el tratamiento con antagonistas del MR podría ser, si no el único, uno de los mecanismos involucrados en el efecto beneficioso del tratamiento con antagonistas del MR. En este sentido es importante destacar que ha sido demostrado que la espironolactona suprime la dispersión del QT y que el tratamiento con antagonistas del MR disminuye significativamente la incidencia de muerte súbita (habitualmente debida a arritmias ventriculares) tanto en el **RALES** como en el **EPHESUS**[49]. Si bien al efecto antiarrítmico de los antangonistas del MR pueden contribuir tanto a la prevención de la fibrosis como a la preservación del potasio y magnesio corporal, han sido descriptos efectos directos de la aldosterona sobre la fase de repolarización del potencial de acción ventricular. Además es probable que también contribuya al efecto antiarritmogénico la prevención del remodelamiento de las uniones gap principalmente por los efectos sobre la conexina 43[50-51].

Otro desafío para el futuro inmediato lo constituye el diseño e implementación de estrategias que permitan antagonizar al MR estrictamente en el miocardio, tal como recientemente hemos logrado hacerlo en animales de experimentación en nuestro grupo[46,52]. De esta forma pueden evitarse los efectos deletéreos dependientes de la activación del MR miocárdico sin comprometer la función de otros órganos vitales. Tal es el caso, por ejemplo, de los pacientes con deterioro de la función renal en quienes los antagonistas del MR suelen empeorar la misma. Por lo tanto, el antagonismo órgano-específico del MR en la medicina asistencial es otro reto inminente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med **1999**; 341: 709-17.

2. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med **2003**; 348: 1309-21.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med **2011**; 364: 11-21.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation **2009**; 119: 1977-2016.
5. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. JAMA **2009**; 302: 1658-65.
6. Braun-Menéndez E FJ, Leloir LF, Muñoz JM. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. Rev Soc Arg Biol **1939**: 6.
7. Page IH HO. A crystalline pressor substance: angiotonin. Proc Center Soc Clin Invest **1939**: 1.
8. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, et al. Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. J Exp Med **1934**; 59: 347-79.
9. Braun-Menendez E, Page IH. Suggested Revision of Nomenclature--Angiotensin. Science **1958**; 127: 242.
10. Bush IE. Species differences in adrenocortical secretion. J Endocrinol **1953**; 9: 95-100.
11. Tait SA, Tait JF, Coghlan JP. The discovery, isolation and identification of aldosterone: reflections on emerging regulation and function. Mol Cell Endocrinol 2004; 217:1-21.
12. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. J Biol Chem 1998; 273: 4883-91.
13. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. Circulation. **2001**; 103: 72-7.
14. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, et al. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. Hypertension **2000**; 36: 495-500.
15. Young MJ, Clyne CD, Cole TJ, et al. Cardiac steroidogenesis in the normal and failing heart. J Clin Endocrinol Metab **2001**; 86: 5121-6.
16. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, et al. Origin of aldosterone in the rat heart. Endocrinology **2004**; 145: 4796-4802.
17. Funder JW, Feldman D, Edelman IS. Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid. J Steroid Biochem **1972**; 3: 209-18.
18. Krug AW, Pojoga LH, Williams GH, et al. Cell membrane-associated mineralocorticoid receptors? New evidence. Hypertension **2011**; 57: 1019-25.
19. Grossmann C, Gekle M. Nongenotropic aldosterone effects and the EGFR: interaction and biological relevance. Steroids **2008**; 73: 973-8.
20. De Giusti VC, Nolly MB, Yeves AM, et al. Aldosterone stimulates the cardiac Na(+)/H(+) exchanger via transactivation of the epidermal growth factor receptor. Hypertension **2011**; 58: 912-9.
21. Nolly MB, Caldiz CI, Yeves AM, et al. The signaling pathway for aldosterone-induced mitochondrial production of superoxide anion in the myocardium. J Mol Cell Cardiol **2014**; 67: 60-8.
22. Gomez-Sanchez EP, Venkataraman MT, Thwaites D, et al. ICV infusion of corticosterone antagonizes ICV-aldosterone hypertension. Am J Physiol **1990**; 258: E649-E653.
23. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. Endocrinology **1996**; 137: 4145-53.
24. Kagawa CM, Sturtevant FM, Van Arman CG. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. J Pharmacol Exp Ther **1959**; 126: 123-30.
25. Kagiyama S, Matsumura K, Goto K, et al. Role of Rho kinase and oxidative stress in cardiac fibrosis induced by aldosterone and salt in angiotensin type 1a receptor knockout mice. Regul Pept **2010**; 160: 133-9.
26. Esposito CT, Varahan S, Jeyaraj D, et al. Spironolactone improves the arrhythmogenic substrate in heart failure by preventing ventricular electrical activation delays associated with myocardial interstitial fibrosis and inflammation. J Cardiovasc Electrophysiol **2013**; 24: 806-12.
27. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. Circulation **2002**; 106: 2967-72.
28. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation **2006**; 114: 2604-10.
29. Genest J, Lemieux G, Davignon A, et al. Human arterial hypertension: a state of mild chronic hyperaldosteronism? Science **1956**; 123: 503-5.
30. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N Engl J Med **2004**; 351: 33-41.
31. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation **1990**; 82: 1730-6.
32. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. Circulation **1997**; 95: 1471-8.
33. Guder G, Bauersachs J, Frantz S, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. Circulation **2007**; 115: 1754-61.
34. Chai W, Garrelds IM, de Vries R, et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. Hypertension **2005**; 46: 701-6.
35. Wehling M, Spes CH, Win N, et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. J Clin Endocrinol Metab **1998**; 83: 3517-22.
36. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, et al. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. Circulation **1995**; 92: 175-82.
37. Wehling M, Christ M, Theisen K. Membrane receptors for aldosterone: a novel pathway for mineralocorticoid action. Am J Physiol **1992**; 263: E974-E979.
38. Queisser N, Amann K, Hey V, et al. Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo. Free Radic Biol Med **2013**; 54: 17-25.
39. Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, et al. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. Hypertension **2009**; 54: 1306-12.
40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med **2014**; 370: 1383-92.
41. Beygui F, Vicaut E, Ecollan P, et al. Rationale for an early aldosterone blockade in acute myocardial infarction and design of the ALBATROSS trial. Am Heart J **2010**; 160: 642-8.
42. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Benitah JP, et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. Circulation **2005**; 111: 3025-33.
43. Gomez AM, Rueda A, Sainte-Marie Y, et al. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins. Circulation **2009**; 119: 2179-87.
44. Rossier MF, Lenglet S, Vetterli L, et al. Corticosteroids and redox potential modulate spontaneous contractions in isolated rat ventricular cardiomyocytes. Hypertension 2008; 52: 721-8.
45. Farman N, Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. Am J Physiol Renal Physiol **2001**; 280: F181-F192.
46. Diaz RG, Perez NG, Morgan PE, et al. Myocardial mineralocorticoid receptor activation by stretching and its functional consequences. Hypertension **2014**; 63: 112-8.
47. Caldiz CI, Diaz RG, Nolly MB, et al. Mineralocorticoid receptor activation is crucial in the signalling pathway leading to the Anrep effect. J Physiol **2011**; 589: 6051-61.
48. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. Nat Cell Biol **2004**; 6: 499-506.
49. Shah NC, Pringle SD, Donnan PT, et al. Spironolactone has antiarrhythmic activity in ischaemic cardiac patients without cardiac failure. J Hypertens **2007**; 25: 2345-51.
50. Suzuki S, Ohkusa T, Sato T, et al. Effects of aldosterone on Cx43 gap junction expression in neonatal rat cultured cardiomyocytes. Circ J **2009**; 73: 1504-12.
51. Qu J, Volpicelli FM, Garcia LI, et al. Gap junction remodeling and spironolactone-dependent reverse remodeling in the hypertrophied heart. Circ Res **2009**; 104: 365-71.
52. Le Moellic C, Ouvrard-Pascaud A, Capurro C, et al. Early nongenomic events in aldosterone action in renal collecting duct cells: PKCalpha activation, mineralocorticoid receptor phosphorylation, and cross-talk with the genomic response. J Am Soc Nephrol **2004**; 15: 1145-60.

*Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44. **Edición Especial***
50° Aniversario de la Federación Argentina de Cardiología

Artículo de Revisión

Ecocardiografía de 3 dimensiones en tiempo real ¿un componente integral del examen ecocardiográfico de rutina en pacientes adultos?

Dimensional echocardiography in real time. ¿A component of a comprehensive echocardiographic routine review in adult patients?

Diego Medvedofsky, Roberto M Lang

Department of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois, USA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

INTRODUCCIÓN

Uno de los acontecimientos más significativos de la última década en imágenes de ultrasonido del corazón fue la evolución de imágenes en 3 dimensiones (3D) desde la reconstrucción offline lenta y con mano de obra intensa a la imagen volumétrica en tiempo real. Esta modalidad de imagen proporciona una valiosa información clínica que faculta a ecocardiografistas con nuevos niveles de confianza en el diagnóstico de enfermedades del corazón. Hemos descripto previamente los hitos tecnológicos en el desarrollo de las imágenes ecocardiográficas en 3D en tiempo real (E3DTR) y sus principales ventajas sobre ecocardiografía convencional en 2-dimensiones (E2D) y revisado la literatura publicada que apoya el uso de esta nueva metodología en la práctica clínica[1]. Desde el año 2006, la creciente disponibilidad de la tecnología E3DTR, su facilidad de uso y sus múltiples características atractivas han despertado gran interés en la comunidad de investigación, lo que resulta en un gran número de publicaciones, la mayoría de las cuales recomiendan imágenes E3DTR para uso clínico, demostrando sus capacidades únicas en diferentes escenarios. En paralelo, la aceptación clínica de esta nueva herramienta se ha ampliado considerablemente. El complemento clínicamente significativo más reciente es la ecocardiografía transesofágica (ETE) con una disposición matricial, que proporciona imágenes de calidad sin precedentes que ayuda a los cirujanos y cardiólogos intervencionistas en la planificación y guía de procedimientos y en la evaluación de sus resultados.

El propósito del presente artículo es revisar la más reciente literatura E3DTR y ofrecer a los lectores una actualización sobre los últimos desarrollos y la situación actual de esta herramienta de imágenes no invasiva. Debido a que diferentes aplicaciones potenciales de imágenes E3DTR se han explorado en diversos grados, estas se describen a continuación por separado, y cada una se discute con un énfasis en los hechos científicamente establecidos, junto con las conocidas barreras y dificultades.

Cuantificación de los Volúmenes y Función del Ventrículo Izquierdo

Una ventaja firmemente establecida de imágenes en 3D sobre los cortes transversales del corazón es la mejora en la precisión de la evaluación de volúmenes y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) mediante la eliminación de la necesidad de un modelo geométrico, el cual es inexacto en la presencia de aneurismas, ventrículos asi-

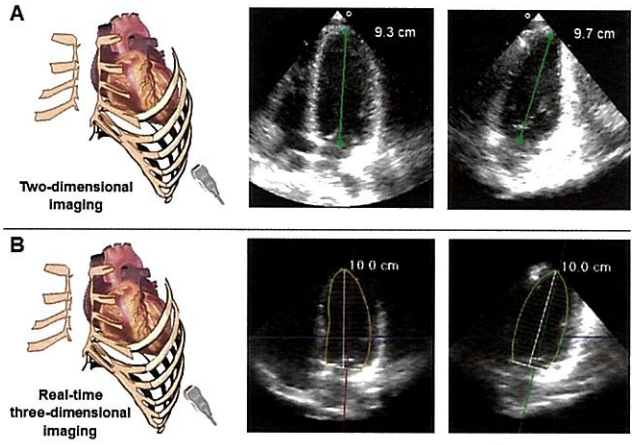


FIGURA 1.

Con ecografia en 2 dimensiones el ápex es difícil de apreciar y por lo tanto hay pseudo acortamiento de esta región (A). Por el contrario la ecocardiografía en 3 dimensiones permite el análisis del ápex sin pseudo acortamiento permitiendo un análisis más preciso de los volúmenes del VI con menor subestimación.

Autor para correspondencia: **Dr. Roberto M. Lang.** Section of Cardiology, University of Chicago Medical Center. 5841 South Maryland Avenue, MC5084 Chicago, Illinois 60637. *e-mail:* rlang@bsd.uchicago.edu

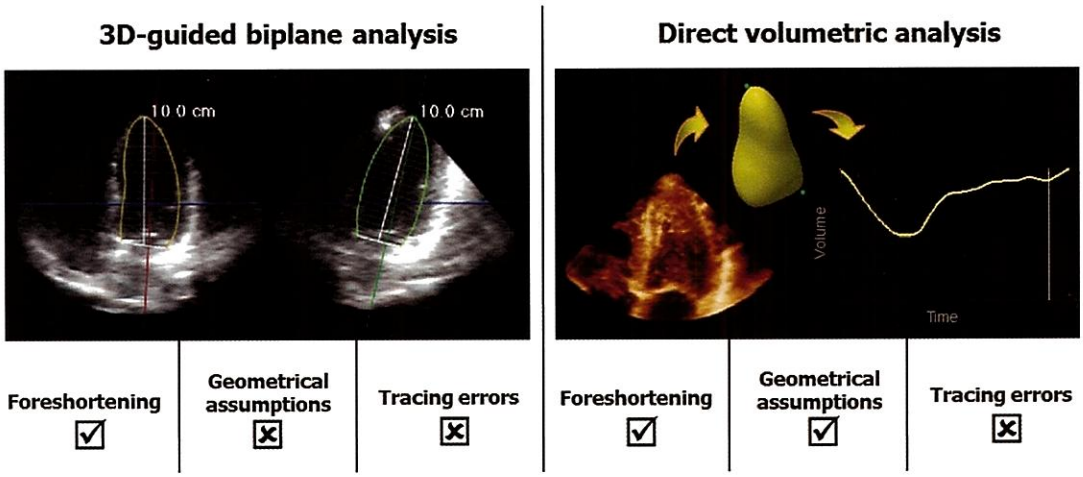


FIGURA 2.

Visualización y medición de volúmenes del ventrículo izquierdo con cuantificación semiautomática: en el gráfico de la izquierda se identifican los bordes en los planos de 4 y 2 cámaras y a través de suposición geométrica se obtienen los volúmenes. En el gráfico de la derecha en forma directa se obtiene el análisis volumétrico sin suposiciones geométricas. En ambos casos con ecocardiografía en 3 dimensione se eliminó el pseudo acortamiento del ápex. En ningún caso hay error de trazado.

métricos, o con anormalidades en la motilidad de la pared, y los errores causados por el pseudo acortamiento apical (foreshortened), incluso en ventrículos simétricos (***Figura 1***). El valor de las imágenes E3DTR en este contexto ha sido demostrado en múltiples estudios que compararon mediciones de volumen E3DTR con técnicas de referencia ampliamente aceptadas, incluyendo la ventriculografía isotópica y la resonancia magnética cardiaca (RMC)[2-6]. Estos y otros estudios han demostrado niveles más altos de concordancia entre la estrategia E3DTR y la técnica de referencia respectiva en comparación con la metodología convencional E2D. Además, las mediciones E3DTR resultaron ser más reproducibles que el E2D y, en algunos estudios, incluso tan reproducibles como el CMR[4-8]. En forma interesante, en un estudio en pacientes después de un infarto de miocardio (IM), los volúmenes del VI medidos por E3DTR fueron más precisos y más reproducibles que los obtenidos con tomografía computada por emisión de fotón único (gated-SPECT Talio-201) en comparación con RMC como referencia[9].

La mejoría en la precisión y la reproducibilidad de mediciones de volumen y FE del VI basadas en E3DTR son de vital importancia porque la toma de decisiones clínicas se basa en gran medida en estas mediciones en múltiples escenarios clínicos. Adicionalmente, estos resultados se traducen en un menor número de pacientes necesarios para probar una hipótesis, prometiendo un significativo ahorro en estudios futuros encaminados a evaluar los efectos de nuevas medicaciones. De hecho, esta tendencia se demostró en un estudio de seguimiento en pacientes después de un IM en el que, de forma similar a RMC, mediciones E3DTR consecutivas tuvieron una baja variabilidad de prueba-reprueba por lo que eran capaces de detectar cambios sutiles en los volúmenes del VI en el tiempo con confianza que no eran detectables por E2D[10]. Hallazgos similares fueron descritos en otro estudio destinado a la estratificación de riesgo en pacientes después de un IM y pacientes con insuficiencia cardiaca[11]. Sin embargo, a pesar de la alta correlación con los valores de referencia de la RMC y la alta reproducibilidad, varios estudios han informado que los volúmenes del VI obtenidos por E3DTR fueron significativamente subestimados[7-8, 10, 12-16].

Diferentes posibles explicaciones se han ofrecido que se centraron principalmente en la diferencias de adquisición y análisis entre técnicas, pero ninguno de los estudios fueron capaces de identificar de manera concluyente las principales fuentes de error. Es importante destacar que el grado de subestimación varió ampliamente entre los estudios de un centro médico único desde unos pocos mililitros a errores considerables de hasta 30% de los valores medidos. Una posible explicación de los diversos grados de la subestimación es que los conjuntos de datos de E3DTR fueron analizados de forma diferente por diferentes investigadores. De hecho, 2 enfoques se utilizan comúnmente para la cuantificación de conjuntos de datos E3DTR del VI (***Figura 2***). Un enfoque se basa en la selección de un conjunto de datos en E3DTR en forma piramidal de vistas en 2D sin el pseudo acortamiento apical (nonforeshortened) con corrección anatómica del cual el volumen del VI es calculado usando una aproximación biplana, la misma que se utiliza con imágenes 2D (***Figura 2, izquierda***)[2, 7, 17]. Aunque esta técnica biplana en 3D puede minimizar el pseudo acortamiento apical del VI, todavía se basa en el modelo geométrico para calcular los volúmenes y por lo tanto probablemente sea inexacta en ventrículos deformados. En una intento de minimizar este problema, investigadores utilizaron un mayor número de planos para interpolar la superficie endocárdica del VI con éxito parcial[16,18]. Otro método para cuantificar los volúmenes del VI desde los conjuntos de datos de E3DTR, se basa en la detección semiautomática de la superficie endocárdica del VI, seguido del cálculo del volu-

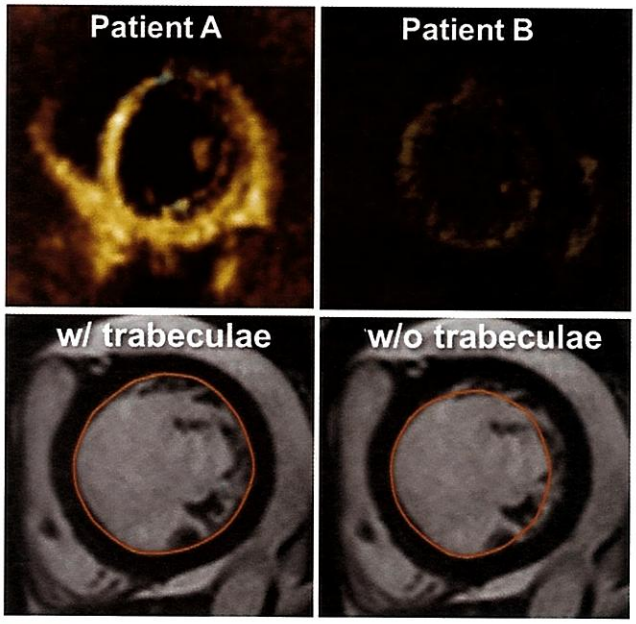


FIGURA 3.

Efectos de la calidad de la imagen ecocardiográfica en 3 dimensiones en tiempo real (E3DTR) sobre visualización endocárdica (imágenes superiores).(Izquierda) Ejemplo de un corte de eje corto de RMC interpolado con un conjunto de datos de E3D con el trazado de la superficie endocárdica incluyendo las trabéculas (A) y, en un análisis separado, para excluirlas (B). La exclusión de las trabéculas de la cavidad del VI durante el análisis volumétrico con interpolación de datos de RMC, mejoró la correlación entre volúmenes por E3DTR y los valores de RMC como referencia.

men en el interior de esta superficie, ya sea para las fases seleccionados, tales como el final de la sístole y diástole o a través de todo el ciclo cardiaco (***Figura 2D, derecha***)[19]. Debido a que esta estrategia utiliza la cuantificación volumétrica directa, no es afectada por el modelo geométrico del VI; por lo tanto, no es sorprendente, que se haya demostrado que es más preciso independientemente de anormalidades de la motilidad de la pared y forma ventricular distorsionada[5,7-8, 16]. Nuestro estudio determinó la magnitud de la subestimación del volumen del VI en estos pacientes por cada una de estas 2 técnicas en comparación con RMC como referencia[7].

Sin embargo, incluso el análisis volumétrico directo, que es la más exacta de las 2 técnicas, se encontró que subestima significativamente los volúmenes del VI, lo que amenaza con obstaculizar la utilidad de la evaluación E3DTR del tamaño y función del VI. Para investigar esta cuestión en profundidad, hemos realizado un estudio multicéntrico diseñado para identificar las posibles fuentes de error y determinar sus contribuciones relativas a la subestimación de los volúmenes del VI medidos por E3DTR[20]. Datos de E3DTR y la RMC como referencia obtenidos en un grupo de pacientes con un amplio rango de la función del VI fueron utilizados para poner a prueba varias hipótesis que nos permitieron resolver esta controversia. Imágenes E3DTR fueron analizadas en 5 centros por investigadores de ecocardiografía experimentados que habían recibido diferentes niveles de enseñanza con un prototipo de software para el análisis volumétrico directo y sin haber sido informados que el nivel de experiencia fue una de las variables en el diseño del estudio. A pesar de las altas correlaciones con los valores de referencia de RMC en todos los sitios (en su mayoría >0.90), los errores aumentaron progresivamente con la disminución del nivel de experiencia específica, alcanzando 2 a 3 veces aquellas notadas en el centro con más experiencia. En la búsqueda de nuevas fuentes de error, las imágenes de RMC fueron reformateadas en conjuntos de datos de 3D y analizados con el mismo software utilizado para el análisis de los datos de E3DTR. Estas medidas resultaron en prácticamente los mismos valores de volumen y así se descartó las diferencias relacionadas con el análisis como una importante fuente de error. A partir de entonces, se realizaron varios experimentos in vitro, incluyendo las mediciones de volumen en una esfera con un volumen sabido, que reveló que una diferencia visible de apenas 1 mm en la posición de la superficie endocárdica resulta en una diferencia del 10% en volumen. Mediciones posteriores en globos de látex llenos de agua demostraron que el trazado a lo largo de la interfaz de látex-agua daba como resultado mediciones de volumen que eran ~10% por debajo del verdadero volumen, mientras que el trazado por arriba, a lo largo del centro de la capa de látex, produjo volúmenes precisos, incluso sin los efectos de complicación de los músculos papilares y trabéculas endocárdicas. A partir de estos hallazgos y el hecho de que los errores en los volúmenes medidos del VI en los seres humanos se relacionan con la calidad de imagen, nosotros hipotetizamos que la resolución espacial de las imágenes E3DTR no es lo suficientemente alta como para diferenciar en forma precisa entre tejido miocárdico y trabéculas (***Figura 3, superior***) y que los investigadores más experimentados en un estudio multicéntrico trazaron el endocardio más allá de la interfaz visible para compensar esta limitación, lo que resultó en una sobrestimación de los volúmenes del VI[6]. Para demonstrar esta hipótesis, las imágenes RMC se volvieron a analizar con trabéculas excluidas de la cavidad del VI (***Figura 3, inferior***). El uso de estos valores de referencia no convencionales esencialmente elimina el error.

Los resultados de este estudio multicéntrico subrayaron la necesidad de guidelines unificadas para el trazado del borde de endocárdico del VI para obtener mediciones E3DTR de los volúmenes del VI comparables a la técnica CMR que es la referencia estándar actual. Por otra parte, este estudio demostró que esta técnica de referencia se basa en la decisión del usuario sobre cuál de los cortes de eje corto ("short-axis") (basal y apical) deben ser incluidos en el cálculo del volumen del ventrículo izquierdo. Esta decisión es subjetiva, depende de los criterios de elección, y afecta significativamente los valores de referencia. En este sentido, el análisis volumétrico basado en la detección de la superficie endocárdica evita estas limitaciones y por lo tanto es más re-

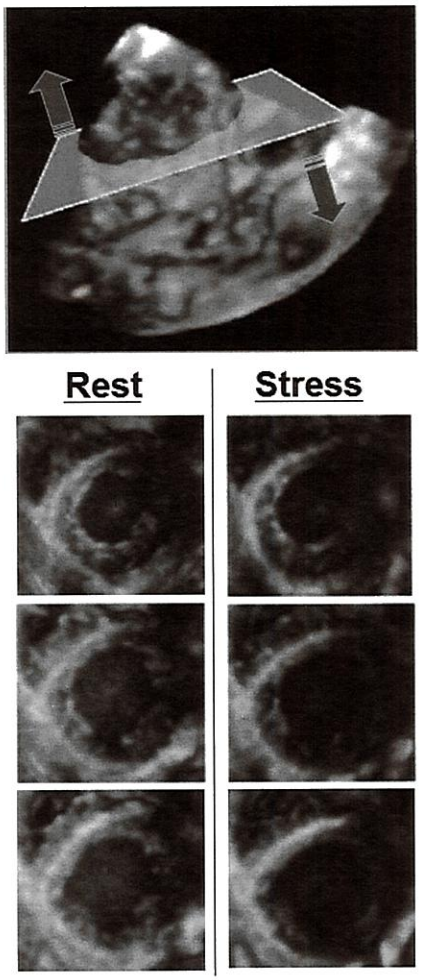


FIGURA 4.
La ecocardiografía en 3 dimensiones durante el estudio con ejercicio de esfuerzo permite el análisis de los mismos segmentos observados en el descanso mediante la adquisición de imágenes en un solo latido lo cual permite un mejor análisis en el pico de ejercicio.

producible y potencialmente más preciso, suponiendo que el límite endocárdico puede ser así visualizado, incluyendo la diferenciación clara entre el miocardio y las trabéculas[21]. En este sentido, las imágenes 2D multiplanas o el análisis triplano guiado en 3D pueden proporcionar una solución práctica para las mediciones de volumen del VI en pacientes con la visualización del endocardio subóptima en conjuntos de datos de 3D, lo cual puede ser particularmente útil en el contexto de un laboratorio clínico ocupado. Este enfoque ofrece una calidad de imagen superior a causa de la mejora de densidad de línea preservando al mismo tiempo los beneficios de conocer la ubicación precisa y la relación de los planos de imagen con respecto a la otra.
Sólo recientemente, análisis amplios de los parámetros del VI utilizando E3D en cohortes grandes de individuos sanos se han publicado para establecer intervalos de referencia específicos de raza, edad y sexo para facilitar la estandarización de la técnica y fomentar su adopción en el laboratorio ecocardiográfico clínico[22-25]. Los hombres tienen un mayor volumen que las mujeres y el volumen disminuye con la edad. Otro estudio estratifico a sujetos según la etnicidad, encontrando que los volúmenes del VI fueron menores entre los Indios Asiáticos que Europeos blancos, mientras que la FE no fue diferente[25]. En ese estudio y en dos estudios japoneses, se observaron correlaciones negativas débiles a moderadas entre la edad y los volúmenes, mientras que la FE no cambió significativamente con la edad[23, 26].

Evaluación E3DTR de la Masa del VI
A diferencia de las mediciones de volumen del VI, que requieren la identificación precisa de los límites endocárdicos, las mediciones de la masa del VI se basan también en la visualización del epicardio, que es sabido que es aún más difícil de identificar. Esta dificultad se agrega al modelo inexacto y el pseudo acortamiento apical. Sin embargo, en nuestros estudios iniciales destinados a la evaluación E3DTR de la masa del VI, tanto por la técnica biplana guiada por 3D o el análisis volumétrico, la precisión y reproducibilidad de estimaciones E3DTR fueron más altas que los de las técnicas tradicionales de modo-M y 2D[17,27]. Más recientemente, estas observaciones se confirmaron sin diferencias significativas entre técnicas en un gran grupo de pacientes con hipertrofia concéntrica del VI[28]. Aún más, las medidas volumétricas de la masa del VI fueron altamente correlacionadas con valores de referencia del RMC en pacientes con anormalidades en el movimiento de la pared y en la forma del ventrículo secundarios a enfermedad cardíaca congénita[8,29]. Aunque el primer estudio describió un considerable error negativo, el último informó sólo errores mínimos. Similar a las inconsistencias con las mediciones de volumen del VI, estas diferencias son probablemente debido a las diferencias en las estrategias para identificar y localizar los límites endocárdicos y epicárdicos.

Evaluación Regional E3DTR de movimiento de la pared
Asimismo, la capacidad de imágenes E3DTR para capturar casi instantáneamente el corazón entero en un conjunto de datos que contiene la información dinámica completa del VI, a partir de la cual el ventrículo puede verse en cualquier plano arbitrario, sugirió que los conjuntos de datos E3DTR son adecuados para el análisis simultáneo del movimiento regional de la pared en todos los segmentos del VI. En un estudio reciente, FE regional derivada de E3DTR fue validada con RMC como referencia, y la factibilidad de su uso como índice de la función regional del VI se puso a prueba para la detección objetiva de anormalidades de la motilidad parietal[30]. La metodología descrita en este estudio indicó que el análisis basado en E3DTR de la función regional del VI también puede ser potencialmente útil en diferentes aplicaciones clínicas, incluyendo las pruebas de estrés y la guía para la terapia de resincronización.
En efecto, la imagen volumétrica rápida de todo el corazón ha indicado su utilidad potencial en el contexto de la prueba de estrés en el que la velocidad de adquisición de múltiples vistas es crucial[31,32]. Otro estudio destacó las ventajas de la

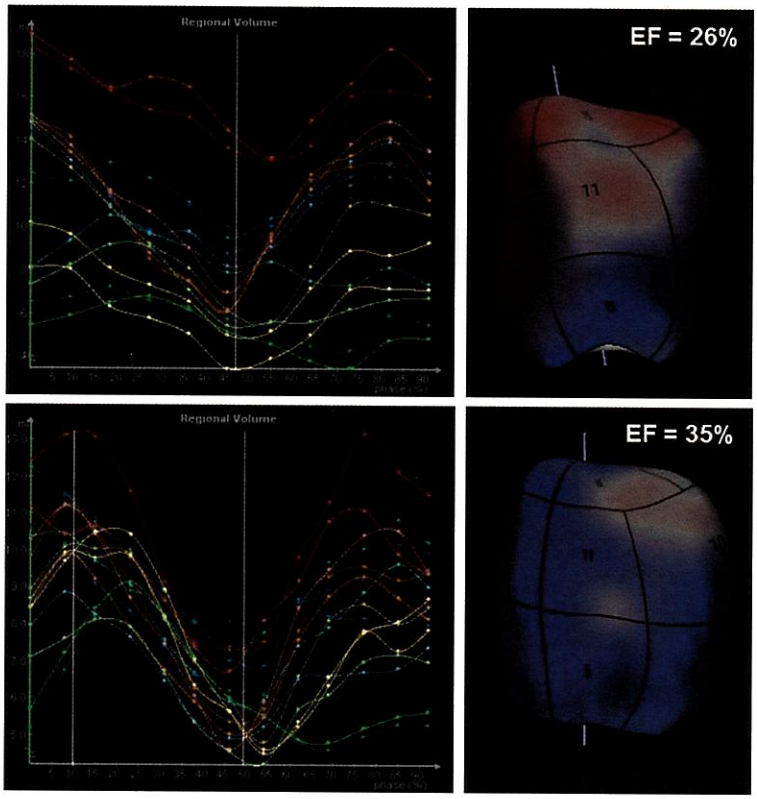


FIGURA 5.

Análisis segmentario con deformación (strain) y la reconstrucción del VI con distintos colores representando mayor (en azul) y menor (en rojo) contracción. Se observa la mejoría después de la terapia de resincronización cardiaca: en la izquierda se observa disincronía antes del tratamiento y mayor sincronía después de ello. A la derecha se observa también la mejora en la fracción de eyección.

utilización de imágenes E3DTR sobre ecocardiografía en 2D durante la prueba de estrés con dobutamina (***Figura 4***)[33]. Un estudio más reciente demostró que un conjuntos de datos E3DTR contenían información suficiente para la interpretación de pruebas de estrés con dobutamina, lo cual permitió el diagnóstico preciso de la isquemia miocárdica en comparación con imágenes de perfusión miocárdica con tomografía computarizada por emisión de **único fotón**, que era similar a la metodología convencional en E2D[34]. Sin embargo, una ventaja importante del enfoque E3DTR, además de adquisición más rápida, fue su capacidad de extraer offline múltiples vistas de eje corto y largo del ventrículo que pueden ayudar a determinar el grado de anormalidad del movimiento de la pared y para descartar artefactos observados con frecuencia en los planos de imagen estándar causadas por la visualización limitada del endocardio. Otro estudio demostró altos niveles de acuerdo con los valores de movimiento de la pared basados en E2D[35].

Recientemente se han publicado estudios proponiendo valores de referencia de strain del VI en la población general con énfasis en la diferencia relacionada con la edad[36-38].

Imágenes E3DTR con contraste

Recientemente, se informó que imágenes en tres planos del VI con realce de contraste es precisa y reproducible para el cálculo de FE del VI en comparación con RMC[39]. Aunque numerosos estudios previos han demostrado una mejora en la visualización del endocardio relacionado con contraste en las imágenes E2D, esto no significa automáticamente que mejoras similares serían vistas en las imágenes E3DTR. Una razón probable es el aumento de la destrucción de microburbujas causado por un aumento en la energía de ultrasonido que es enviada en todo el volumen escaneado durante la toma de imágenes E3DTR en lugar de en un corte delgado, como en el caso de las imágenes 2D. Este problema puede ser minimizado, ya sea por "triggering" (actividad desencadenada) selectivo dual al final de la sístole y final de diástole o utilizando índices mecánicos bajos con imágenes armónicas continuas[15,40]. Uno puede especular que modos de imagen de contraste alternativos, como la inversión de pulsos y modulación de potencia pueden ser útiles en este contexto, pero esto aún debe probarse en estudios futuros.

Análisis de forma del ventrículo izquierdo

En los pacientes después de IAM o pacientes tratados con resincronización cardíaca, la evaluación de la remodelación del VI ha sido tradicionalmente realizada con los volúmenes del VI derivados de la E2D. Es bien sabido, sin embargo, que como la función del VI empeora, aumenta el tamaño ventricular y el ventrículo se hace más globular que elíptico. Hasta ahora, estos cambios se han evaluado con

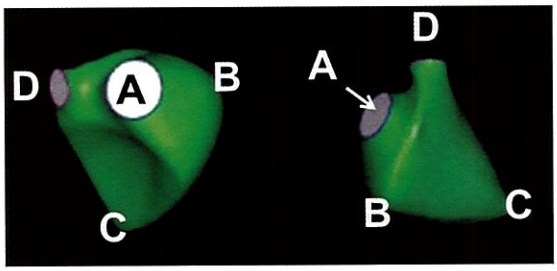


FIGURA 6.
Reconstrucción con ecocardiografía en 3 dimensiones del ventrículo derecho observando la forma y tamaño incluyendo el tracto de entrada (A), cuerpo (B), ápex (C) y tracto de salida (D).

un índice de esfericidad derivado de E2D, que no refleja cambios discretos en la forma regional del VI. Se ha postulado que la caracterización del endocardio del VI basada en E3DTR puede reflejar mejor la forma global y regional VI. Mannaerts y colegas describieron un nuevo índice de esfericidad basada en E3D que ha demostrado ser un predictor más temprano y más preciso de la remodelación del VI en pacientes después de un IAM agudo que otros parámetros clínico electrocardiográfico y ecocardiográfico[41]. El desarrollo de software para el análisis dinámico de la forma del VI desde los conjuntos de datos E3DTR promete hacer la evaluación de la remodelación del VI con este enfoque clínicamente útil[42].

Evaluación de asincronía E3DTR

Imágenes Tisulares con Doppler (ITD) se considera actualmente la técnica estándar para la selección de pacientes para la terapia de resincronización cardíaca debido a su capacidad para cuantificar asincronía intraventricular. A pesar de la excelente resolución temporal de ITD, esta metodología tiene varias limitaciones, incluyendo una incapacidad para evaluar múltiples segmentos miocárdicos en planos diferentes simultáneamente, dependiendo del ángulo que se traduce en la evaluación del tiempo de movimiento longitudinal solamente, y una incapacidad para representar de manera fiable el movimiento de la pared en los segmentos apicales. Además, a pesar de la riqueza de la investigación de disincronía basada en ITS, diferentes investigadores han utilizado diferentes enfoques para cuantificar la asincronía, resultando en conclusiones inconsistentes. Aunque en la actualidad no está aceptada una técnica estándar de referencia para las mediciones de asincronía del VI, ninguna técnica basada en ITD ha sido demostrada de ser fiable para medir la asincronía en ensayos clínicos de gran magnitud. Por consiguiente, otras técnicas para la cuantificación de la asincronía intraventricular son necesarias (***Figura 5***).

Evaluación E3DTR de los volúmenes, función y forma del ventrículo derecho

La capacidad de medir en forma precisa los volúmenes y la función del ventrículo derecho (VD) es importante en el manejo de la enfermedad cardíaca congénita e hipertensión pulmonar primaria. Debido a la compleja forma geométrica de media luna de esta cámara, la estimación de los volúmenes del VD basado en el modelo geométrico a partir de imágenes en 2D ha sido extremadamente difícil. Como resultado, en la práctica clínica, la excursión sistólica del plano anular de la válvula tricúspide ha sido utilizada tradicionalmente como un sustituto para el rendimiento del VD. En teoría, se podría esperar que la capacidad intrínseca de las imágenes E3DTR para medir directamente los volúmenes del VD sin la necesidad de modelos geométricos, resultara en una mayor precisión y reproducibilidad en comparación con las mediciones E2D tradicionales. Sorprendentemente, sin embargo, el primer estudio que compara estas 2 técnicas contra RMC como referencia, encontraron que las mediciones E3DTR no ofrecían ventajas significativa[43]. Un estudio posterior E3DTR informó sólo niveles de acuerdo ligeramente mejores con RMC[44]. Al igual que en las mediciones de volumen del VI, hay varias maneras de explicar estos hallazgos, pero las principales fuentes de errores, que pueden ser diferentes para las 2 cámaras, aún no han sido identificados para el VD. De hecho, las mediciones de volumen del VD fueron afectados por múltiples factores, incluyendo ajustes de ganancia y el espesor y la orientación de los discos utilizados por la técnica de suma de discos[45,46].

Otra posible fuente de discordancia entre modalidades es que la forma compleja en 3D del VD puede afectar la capacidad de la RMC para cuantificar con precisión los volúmenes del VD. En particular, la identificación de los límites del tracto de salida del VD puede ser difícil desde cortes de eje corto perpendiculares al eje longitudinal del VI, el cual es el estándar para la adquisición de la imagen de RMC. Es probable que una estrategia de adquisición diferente sea necesaria para realizar mediciones volumétricas precisas del RV. De hecho, 2 estudios recientes que utilizaron un nuevo software diseñado específicamente para el análisis volumétrico del VD a partir de los conjuntos de datos E3DTR (***Figura 6***) y de una combinación de cortes de RMC de eje corto y largo rotado, encontraron altos niveles de acuerdo entre las 2 técnicas[47,48]. Por otra parte, las mediciones E3DTR fueron tanto más precisas y más reproducibles que varias mediciones basadas en E2DE[47].

Un meta-análisis amplio confirmó esta subestimación de los volúmenes del VD con múltiples enfoques de softwares manual y semiautomático, pero encontró que la FE del VC es exacta en particular con detección semi-automatizada de bordes que también requiere menos tiempo para análisis[49]. Hasta la fecha, hay dos estudios grandes del VD que tratan de establecer un intervalo de referencia para los volúmenes del VD y FE en sujetos normales usando un software semiautomatizado. Ambos estudios fueron principalmente de centros italianos e incluyeron voluntarios adultos sanos (540 hombres y mujeres con un rango de edad de 18 a 90 años)[50,51]. La viabilidad de la adquisición del VD fue del 94%. La edad, el sexo, la altura y el peso tuvieron un impacto significativo en los volúmenes del VD y FE. Los volúmenes del

ventrículo derecho fueron mayores en los hombres pero la FE del VD fue menor en comparación con las mujeres. Con la edad, los volúmenes del VD disminuyeron (-5ml VED/ década para VED, -3ml / década VES) pero la EF del VD fue ligeramente superior (1% por década). El tamaño corporal pueden explicar estas diferencias, con indexación a área de superficie corporal (ASC) preferentemente a BMI[51]. En este momento, la E3D es una herramienta prometedora para la evaluación del tamaño y función del VD, pero necesita que la calidad de imagen siga mejorando para que el método esté listo para el uso clínico de rutina.

Evaluación E3DTR de los volúmenes auriculares

La dilatación de la aurícula izquierda (AI) es un marcador tanto de la severidad y de la elevación a largo plazo de las presiones de la AI. Se sabe que es asociado con una mayor incidencia de fibrilación auricular, accidente cerebrovascular isquémico, y pobres "outcomes" cardiovasculares, incluyendo un mayor riesgo de mortalidad en pacientes después de un IAM. Cuándo se mide el tamaño de la AI, determinaciones del volumen deben ser preferidas sobre las dimensiones lineales, ya que permiten precisa evaluación de la remodelación asimétrica de la AI. En consecuencia, los cálculos de volumen de la AI a partir de E2D son recomendados como la técnica estándar en lugar de mediciones lineales[52]. Sin embargo, tanto la técnica propuesta de área-longitud y el método biplano de discos dependen de la selección de la ubicación y de la dirección del eje menor de la AI, la capacidad de visualizar claramente y trazar con precisión los límites de la AI, y del modelo geométrico. Con su independencia de suposiciones geométricas, las imágenes E3DTR tienen el potencial para proporcionar mediciones de volumen de la AI más precisas. Sin embargo, no hay consenso en los métodos específicos que se deben utilizar para la adquisición y análisis de datos dirigidos a la cuantificación de la AI.

Hasta hace poco, la mayoría de los estudios han comparado las mediciones E3DTR del volumen de la AI contra mediciones E2D tradicionales e informaron buen acuerdo entre estas técnicas[53-55]. Aunque estos resultados son de valor limitado en la ausencia de una técnica de referencia independiente, estos estudios demostraron varios hallazgos que apoyan la superioridad de las imágenes E3DTR para mediciones de volumen de la AI. En primer lugar, volúmenes de la AI derivados de E3DTR fueron más sensibles a cambios en el volumen que los índices de E2D[53]. En segundo lugar, se demostró por primera vez que el volumen máximo de la AI derivado de E3DTR es un importante predictor de eventos cardíacos en pacientes con disfunción severa del VI[55]. Igual que en estudios anteriores de E2D, el aumento progresivo del máximo volumen de la AI derivado de E3DTR, se correlaciona directamente con la edad, la masa del VI y función diastólica del ventrículo izquierdo e inversamente correlacionado con la función sistólica del VI[56]. Recientemente, las imágenes E3DTR han demostrado ser útil para la evaluación del apéndice de la AI con y sin trombo[57].

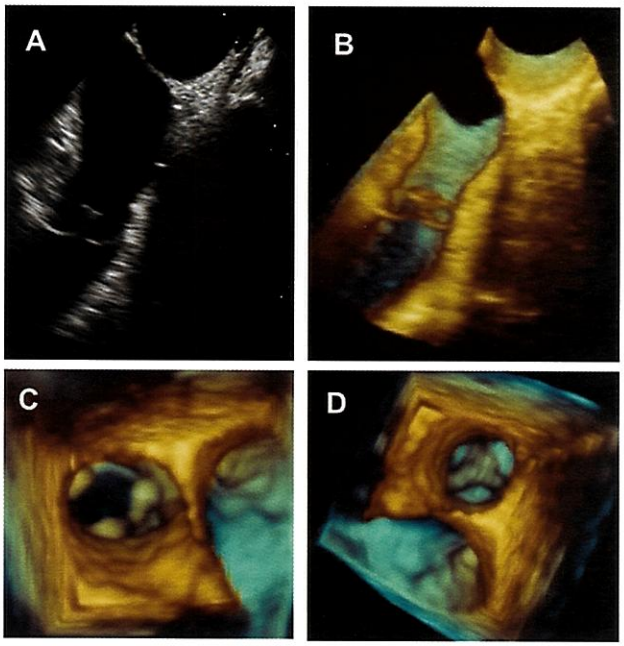


FIGURA 7.
Válvula pulmonar en ecocardiografiía transesofágica en 2 dimensiones (A), en 3 dimensiones con vista de eje largo (B), y eje corto en sístole (C) y diástole (D).

La viabilidad de la evaluación E3DTR del volumen de la aurícula derecha (AD) y su superioridad sobre mediciones E2D fueron también recientemente demostradas[58].Nosotros realizamos el primer estudio multicéntrico prospectivo para validar un nuevo software dedicado para la determinación volumétrica de la AI en un gran grupo de pacientes con una amplia gama de tamaños de AI[59]. Es importante destacar que estos estudios requieren de la adquisición por RMC dirigidas específicamente a la cuantificación de la AI o AD, incluyendo adecuados planos de imágenes y suficiente número de cortes, para proporcionar valores precisos de referencia de RMC.

Ecocardiografía transesofágica 3DTR

La ecocardiografía tridimensional proporciona una visualización única y mejor comprensión de la relación entre estructuras cardiacas que las imágenes en 2D, así como mediciones precisas de la función valvular y ventricular. Aunque las imágenes transtorácicas en 3D se llevan a cabo actualmente en tiempo real con transductores matriciales, la exploración transesofágica en 3D, hasta hace poco se basó en la adquisición multiplano de secuencias largas guiadas por electrocardiograma y respiración. Debido a que este método toma mucho tiempo, es propenso a artefactos, y requiere procesamiento offline para obtener imágenes "randomizadas", nunca se lo ha sido adoptada en la práctica clínica. Un enfoque alternativo basado en una combinación de transductores miniaturizados montado en un cilindro giratorio fue propuesto para obtener imágenes transesofágica en tiempo real[60].

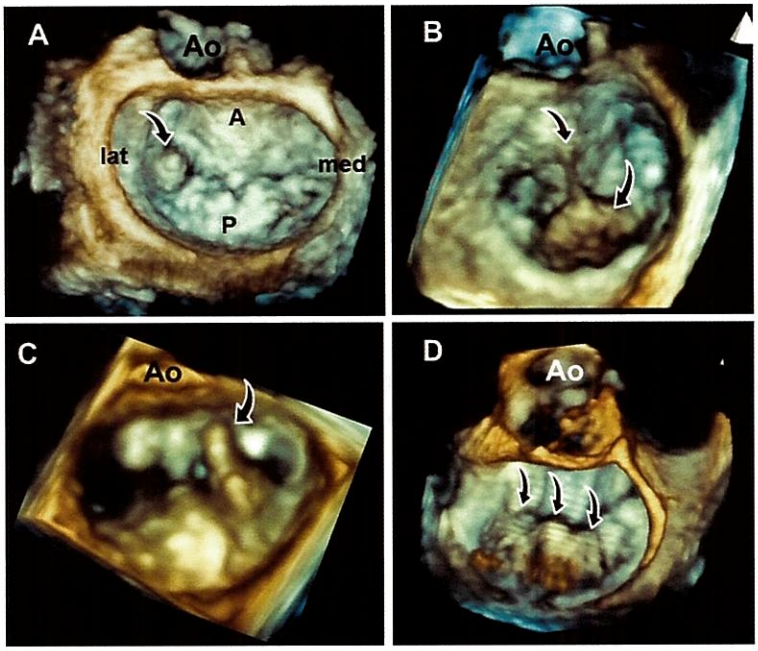


FIGURA 8.
Imágenes con volumen "randomizados" de la válvula mitral con ETE desde la perspectiva de la aurícula izquierda: A- Prolapso del segmento P1. B- Flail del segmento P2 con visualización de cuerda rota. C- Flail del segmento P3. D- Enfermedad de Barlow con prolapso múltiple que involucra a los 3 segmentos de la valva posterior.

Los avances recientes en tecnología de transductores de ultrasonido han permitido la miniaturización de los transductores matriciales, lo cual se logró mediante el ajuste de miles de elementos piezoeléctricos en la punta del transductor de ETE y usando circuitos integrados que realizan la mayor parte de la formación de haz dentro del transductor. Estos avances tecnológicos han simplificado la conexión entre el transductor y el sistema de imágenes, resultando en una reducción en el tamaño del cable de conexión y reduciendo significativamente el consumo de energía, permitiendo así las imágenes ETE en 3D en tiempo real.
Nosotros hemos descrito nuestra experiencia inicial con

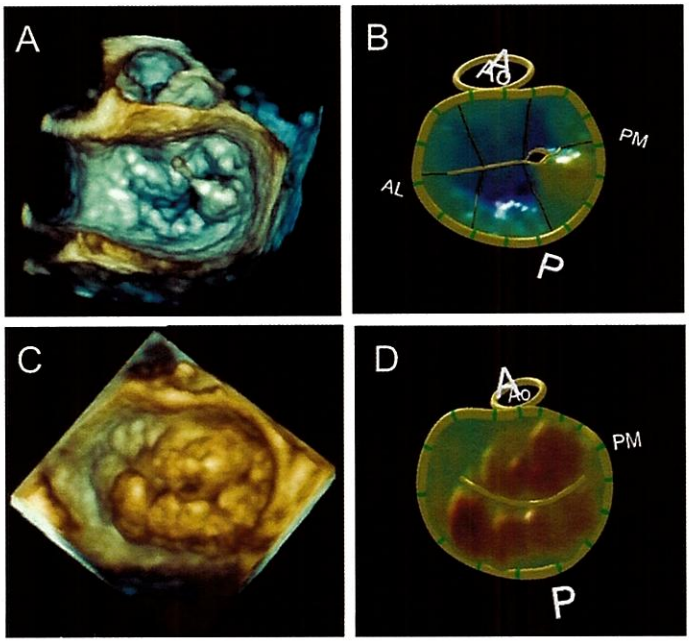


FIGURA 9.
Ecocardiografía en 3 dimensiones (A y C) y reconstrucción volumétrica (B y D) de la válvula mitral con enfermedad de Barlow mostrando prolapso solo en el segmento P3 (A y B) y con billowing de todos los segmentos de las 2 valvas (C y D).

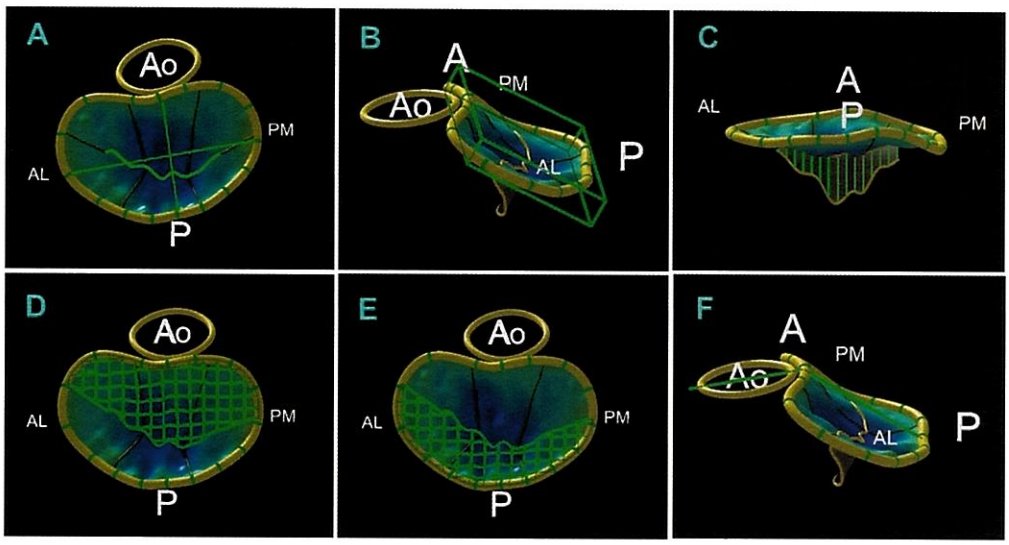


FIGURA 10.

Programa para el análisis segmentario del aparato mitral: A- visualización del anillo mitral con medición del diámetro antero-posterior y medio-lateral. B- medición de la altura del aparato mitral. C- medición del tenting de las valvas hacia el ventrículo . D- medición del área de la valva anterior. E- medición del área de la valva posterior. F- medición del ángulo aorto-mitral. C- ejemplo para medir las valva posterior con prolapso en P2 (principalmente) y P1 (en menor medida). D- visualización de la posición espacial de los músculos papilares.

esta nueva tecnología y probamos su viabilidad y utilidad clínica para la formación de imágenes 3D en tiempo real de diferentes estructuras cardiacas, incluyendo las válvulas mitral, aórtica y tricúspide; septum interauricular; apéndice de la AI; arteria (***Figura 7***) y venas pulmonares[61]. Uno de las principales hallazgos de este estudio fue que ETE 3D en tiempo real en forma consistente proporciona una excelente calidad de imágenes de volumen "randomizadas" del aparato de válvula mitral, incluyendo las valvas anterior y posterior, así como el anillo y estructuras subvalvulares. Este hallazgo sugiere que la las imágenes de ETE matricial (ETEM) pueden convertirse en una de las modalidades de elección para la planificación perioperatoria de cirugía de la válvula mitral (***Figuras 8 y 9***). Similar a los métodos anteriores de adquisición de ETE en 3D, la visiones de la válvula mitral desde tanto la perspectiva de la AI y el VI son únicas de imágenes en 3D, pero lo que distingue a la ETE 3D de la rotacional en 3D es la consistencia de excelente calidad de la visualización de la válvula mitral, la ausencia de artefactos de rotación, y la visualización online inmediata de volúmenes "randomizados". Con el nivel sin precedentes de detalle anatómico, estos volúmenes "randomizados" permiten análisis volumétrico detallado de la geometría y dinámica de la válvula mitral (***Figuras 10 y 11***).

Se prevé que con la capacidad de adquisición en tiempo real, los ajustes online de la "randomización", y capacidades de "cropping", esta modalidad se utilizara de manera rutinaria en la planificación perioperatoria de cirugía de la válvula mitral y en la orientación de intervenciones percutáneas. Es fácil predecir que la facilidad y la velocidad de adquisición de datos, junto con la capacidad de mostrar estructuras cardiacas utilizando vistas únicas en 3D, es probable que resulte en una rápida incorporación de ETEM en la práctica clínica y que tenga un impacto en el diagnóstico ecocardiográfico de la enfermedad de la válvula.

Evaluación E3DTR de las cardiopatías valvulares

Válvula mitral

La disponibilidad de la tecnología E3DTR transtorácica ha permitido la obtención de imágenes volumétricas en tiempo real de la válvula mitral desde el enfoque transtorácico, la viabilidad de la cual se demostró en el 70% de pacientes consecutivos, resultando en la visualización óptima de ambas valvas mitrales, las comisuras, y el orificio (***Figura 12***)[62]. Es importante destacar que la valva mitral anterior fue visualizada mejor que la valva posterior, probablemente debido a su tamaño más grande. Además, la valva posterior fue mejor visualizada desde la ventana para-esternal, mientras que la valva mitral anterior se ve igual de bien tanto de la ventana para-esternal o apical. Similar a la mejor visualización de válvulas nativas mediante la obtención única directa, la E3DTR fue reportada recientemente como una herramienta útil en la evaluación de endocarditis en prótesis valvulares[63].

La precisión de la E3DTR en la evaluación del área del orificio de la válvula mitral en la estenosis mitral se ha establecido en varios estudios anteriores, demostraron que las vistas perpendiculares directas de la válvula mitral delineando la punta de las valvas mitrales permiten las mediciones más precisas del área de la válvula mitral[64-66]. En comparación con las mediciones tradicionales en 2D y Doppler, como la planimetría en 2D, el tiempo de hemipresión, y la convergencia de flujo, la E3D estuvo en mejor acuerdo con los cálculos del área del orificio mitral derivados de la fórmula de Gorlin durante la cateterización cardiaca[64, 66-67]. Por consiguiente, este enfoque ha sido sugerido como el nuevo

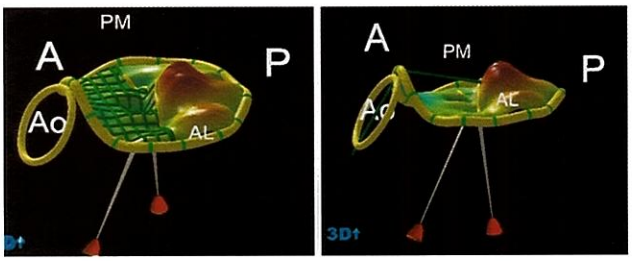


FIGURA 11.

Programa para el análisis segmentario del aparato mitral: en este caso se observa la valva posterior con prolapso en P2 (principalmente) y P1 (en menor medida), junto a la visualización de la posición espacial de los músculos papilares. (A = anterior, P = posterior, PM = músculos papilares, Ao = válvula aortica.

estándar para las mediciones del orificio de la válvula mitral en pacientes con estenosis mitral[68]. Además, estas mediciones en 3D tienen la ventaja de menor variabilidad intra-observador e inter-observadores.

Las estimaciones E3DTR del tamaño anular fueron comparadas con mediciones de resonancia magnética y se encontró que eran similares[69]. Un estudio reciente comparó análisis segmentario de prolapso mitral a partir de imágenes E3DTR transtorácica contra ETE y encontraron que estas 2 técnicas producen una exactitud comparativa similar para la localización anatómica precisa de segmentos con prolapso de la válvula mitral[70,71]. Curiosamente, el estudio por De Castro y colegas reportó un mayor concordancia entre ETE en 3D y cirugía de la ETE en 2D en la evaluación del prolapso de los segmentos de la válvula mitral[72]. La precisión diagnóstica de la evaluación E3DTR de la anatomía funcional de la insuficiencia mitral también se demostró recientemente contra hallazgos quirúrgicos[73]. Cuanto más compleja sea la lesión mitral, más valiosa es la ecocardiografía en 3D comparada con TEE en 2D[74].

Un avance tecnológico importante en los últimos años fue el desarrollo de un software específico para permitir una avanzada interpretación en 3D de las válvulas y el análisis cuantitativo de la geometría del aparato mitral (***Figuras 10 y 11***). La disponibilidad de este software provocó nuevas investigaciones destinadas a mejorar la caracterización de los mecanismos que conducen a la regurgitación mitral[75-78]. Estudios recientes que clasificaron el aparato valvular mitral en la cardiomiopatía no isquémica e isquémica, han demostrado diferencias geométricas en la deformación del anillo mitral con el aumento de las dimensiones intercomisural y anteroposterior en comparación con los individuos sanos, junto con el aumento de "tenting" de las valvas y "tethering" de las cuerdas tendinosas[79-81]. Del mismo modo, en pacientes con IM, el anillo mitral se encontró que era más dilatado y aplanado y más deformado en infarto anterior que posterior[75]. Estudios en pacientes con regurgitación mitral y cardiomiopatía isquémica han demostrado que la regurgitación ocurre en paralelo con la remodelación del VI en lugar de como una alteración intrínseca valvular[82-83].

Más recientemente, nosotros y otros demostramos que el análisis de imágenes E3DTR de la válvula mitral puede proporcionar información sobre los cambios dinámicos en el área anular de la válvula mitral y del desplazamiento longitudinal anular a lo largo el ciclo cardiaco, así como la posibilidad de definir la posición de los músculos papilares en el espacio en 3D[84-86]. En concreto, en pacientes con cardiomiopatía dilatada e insuficiencia mitral, existe un desplazamiento simétrico de los músculos papilares con un agrandamiento simultáneo del anillo mitral lo cual conduce a "tethering" cordal progresivo y "tenting" de los segmentos, lo que resulta en regurgitación mitral predominantemente central, como resultado de la disminución de la co-

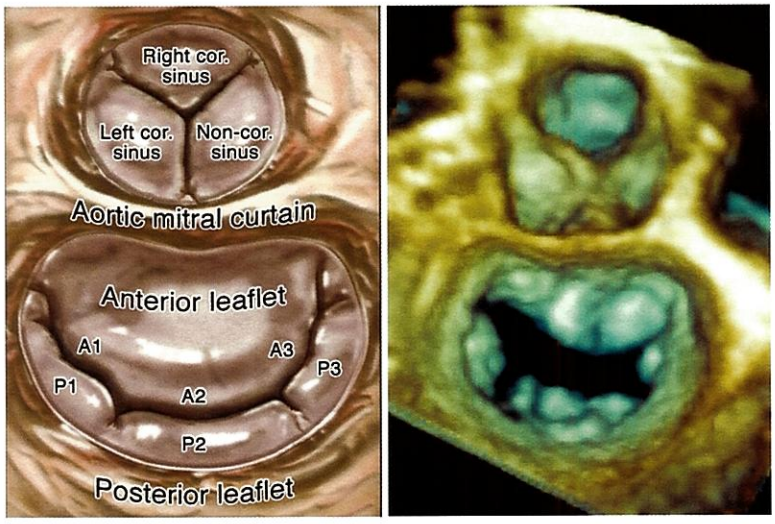


FIGURA 12.

Visualización de las válvulas mitral y aortica desde la aurícula izquierda con ecocardiografía en 3 dimensiones en tiempo real en diástole. Se puede observar la válvula mitral con la valva posterior con clara separación de los segmentos P1, P2 y P3. Se observa también la unión entre las dos válvulas a travéz de la cortina aorto-mitral.

aptación de las valvas[84-86]. Estos cambios se asociaron con un anillo mitral relativamente no pulsátil que se desplaza mínimamente hacia el ápex durante la sístole. En cambio, en pacientes con regurgitación mitral isquémica, la remodelación del VI causada por movimiento anormal de la pared inferior resulta en un desplazamiento desigual de los músculos papilares y la inmovilización localizada asimétrica asociada con regurgitación mitral excéntrica[78,84]. Además, se compararon las características de la función del anillo mitral entre los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica y con hipertrofia del VI secundaria a hipertensión o estenosis aortica[87]. La función anular en el grupo de la hipertrofia del VI fue similar a la del grupo de control de sujetos de normales, mientras que el movimiento anular de ápex a base y cambios de área anular se redujeron en cardiomiopatía hipertrófica[87]. Todas estas observaciones tienen implicaciones importantes en la planificación de la reparación de la válvula mitral.

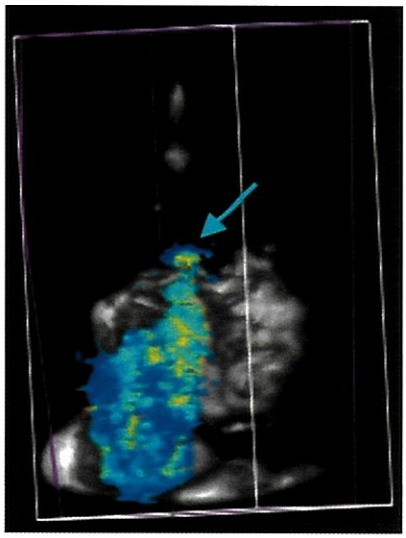


FIGURA 13.
Ecocardiografía en 3 dimensiones con color doppler de regurgitación mitral viendo el área de convergencia.

Otra ventaja de la E3DE en la evaluación de regurgitación de la válvula mitral (RM) es la evaluación más precisa del jet de la RM. Jets en E3D con flujo en color se pueden mostrar junto con información de escala de grises de las estructuras cardiacas circundantes (***Figura 13***). Esto facilita la reconstrucción del flujo de RM en una válvula mitral (VM) nativa, así como VM prostética[88-89]. Usando E3D con flujo Doppler en color, el origen de la RM, la dirección del jet y por lo tanto el mecanismo de la RM puede ser evaluada. En pacientes con RM paravalvulares imágenes E3D con flujo Doppler en color, ayudan en la identificación de la ubicación y el tamaño de la regurgitación perivalvular[89]. La severidad de la RM se puede determinar mediante el método de PISA (proximal isovelocity surface area) para calcular el área del orificio regurgitante efectivo (AORE). En eco en 2D, el radio de la PISA se mide en un plano y se asume una geometría hemisférica para calcular el AORE. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con RM en un estudio tuvieron una PISA más elíptica y sólo uno de cada 50 pacientes mostró una zona hemisférica, lo cual es una fuente de subestimación conduciendo a la estimación inexacta de la severidad de la RM[90]. Utilizando un método hemielipsoidal basado en E3D para calcular el AORE en contraste con una suposición hemisférica, hay una reducción en la subestimación[91]. Aunque la E3D con Doppler en color permite una evaluación más precisa de la RM, no elimina el efecto de supuestos geométricos. Un algoritmo automatizado que identifica el PISA y es capaz de generar una segmentación basada en voxel, es un método más exacto y reproducible que puede ser el futuro de la cuantificación de la RM[92].

Flujo de color 3D

Los métodos no invasivos actuales para la medición del gasto cardiaco y el volumen sistólico de eyección son limitados por la dependencia de supuestos geométricos, que pueden ser superados por el uso de imágenes de flujo de color volumétrico cuantitativo. Este enfoque fue validado inicialmente in vitro y en animales con tórax abierto y más recientemente en humanos[93-96]. La viabilidad de la visualización de los jets de regurgitación valvular con imágenes de flujo de color E3DTR también se ha demostrado, y la cuantificación de los volúmenes de los jets de regurgitación de las válvulas mitral y tricúspide se demostró que se correlaciona bien con el método de flujo de convergencia en 2D[97]. El radio derivado de E3DTR del volumen del jet de regurgitación mitral al volumen de la AI ha sido propuesta como un nuevo método para evaluar la gravedad de la regurgitación, aunque estos radios eran más pequeños que los medidos con E2D[97].

Con la ventaja de la imagen volumétrica de la geometría de la superficie de la convergencia de flujo sin la suposición de simetría rotacional, las imágenes de flujo de color por E3DTR pueden cuantificar la regurgitación mitral en forma más fiable que E2D[98]. De hecho, se demostró que la región de convergencia de flujo proximal verdadera es más hemielíptica que hemisférica como anteriormente se creía[99]. Basándose en estas observaciones, se propuso un enfoque hemielíptico para mejorar la cuantificación E2D de la regurgitación mitral[94]. La evaluación directa de la vena contracta con imágenes E3DTR revelo asimetría significativa en regurgitación mitral funcional en comparación con la orgánica, lo que resulta en pobre estimación del área del orificio regurgitante efectivo con un solo plano de medición de la vena contracta[100].

Válvula tricúspide

La utilidad de la ecocardiografía en 3D en la evaluación de enfermedad de la válvula tricúspide no se ha explorado en profundidad. Numerosos reportes de casos han descrito anomalías de la válvula tricúspide como la estenosis tricuspídea, válvula tricúspide hendida, y un "flail"

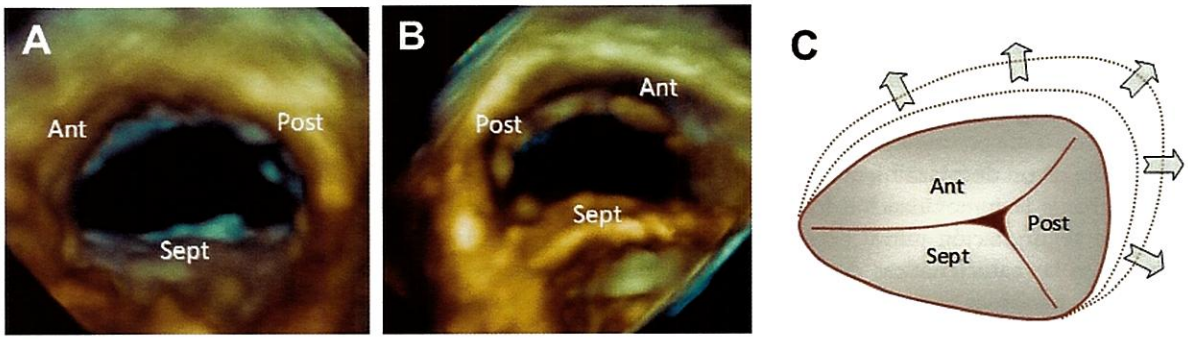


FIGURA 14.

Válvula tricuspídea vista desde el ventrículo hacia la aurícula donde se observan las 3 valvas (A y B). En C se representa la dirección del desplazamiento de las valvas en caso de dilatación del anillo de la válvula tricuspídea, siendo las valvas anterior y posterior aquellas que se agrandan al contrario de la septal que esta fija al septum.

de las valvas tricupídeas[101]. Un estudio ha encontrado que mediciones E3DTR del anillo tricuspídeo son comparables a las obtenidos a partir de imágenes de RMC, lo cual puede tener implicaciones importantes en la planificación quirúrgica de la válvula tricúspide[102]. Varios estudios han explorado la geometría en 3D del anillo tricuspídeo normal y lo compararon con el anillo mitral mediante imágenes E3DTR combinado con el nuevo software para análisis cuantitativo[103]. Se encontró que el anillo tricuspídeo tiene una forma en silla de montar menos aplanada en comparación con el anillo mitral, con una forma redonda u ovalada[103]. En pacientes con insuficiencia tricuspídea funcional, el anillo es incluso más grande, más plano y más circular (***Figura 14***)[104]. En los pacientes con regurgitación tricúspide secundaria a hipertensión pulmonar, además de dilatación anular, un aumento en el "tenting volumen" fue reportado[105]. La gravedad de la regurgitación tricuspídea se encontró que se determina principalmente por "tethering" de la valva septal, dilatación anular septo-lateral, y la gravedad de hipertensión pulmonar[106]. La caracterización del anillo y valvas tricuspídeas en pacientes con enfermedad cardíaca reumática con estenosis mitral y tricúspide y regurgitación severa también fue llevada a cabo recientemente con imágenes E3DTR, lo que permitió, además de la planimetría de la válvula tricúspide, la evaluación por separado de cada valva de la válvula tricúspide con respecto a su espesor, movilidad, y calcificación, así como al ancho comisural en el momento de la máxima apertura de la válvula tricúspide[107]. La E3D ha demostrado ser de valor adicional en la evaluación precisa del área del orificio de la VT en pacientes con estenosis de la VT o enfermedad carcinoide, al determinar el tamaño de las valvas en la regurgitación tricúspide (RT) con falta de coaptación y en la visualización y evaluación sistemática del prolapso de las valvas y segmentos con "flail", así como ruptura de músculos papilares del VD[108-110]. Usando E3D con Doppler en color, la evaluación cuantitativa de la gravedad de la RT utilizando el área de la vena contracta a través de E3D es factible en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos con fibrilación auricular[111-113]. No obstante, valores de corte validados para la cuantificación E3D de RT no se han establecido hasta ahora.

Hay una comprensión limitada de la interacción entre los cables de marcapasos y la RT. Mientras que los estudios han informado de la frecuencia de RT y la visibilidad de la localización del catéter mediante Eco-3D, hasta hace poco tiempo no había datos suficientes para demostrar una relación casual[49]. Recientemente nosotros hemos demostrado la utilidad de la E3D en esta área, donde la interferencia de los cables de marcapaso con las valvas vistas en E3D está asociada con RT después de la colocación de los cables y que para minimizar la RT inducida por cables, la orientación E3D debe ser considerada para la colocación en una posición comisural[115,116].

Válvula Aórtica

Las imágenes E3DTR de la válvula aórtica ya sea con enfoque transtorácico o transesofágico son difíciles, probablemente debido al ángulo oblicuo de incidencia del haz de ultrasonido combinado con las valvas más delgadas. Las imágenes E3DTR han sido utilizadas recientemente para mejorar la precisión de la cuantificación de la estenosis aórtica. La planimetría de la válvula aórtica con imágenes E3DTR mostró un buen acuerdo con la técnica estándar de ETE en 2D, métodos derivados de flujo, y datos de cateterismo cardíaco con la ventaja de una mejor reproducibilidad[117]. Análisis de imágenes E3DTR en un pequeño grupo de sujetos normales reveló que en la mitad de los sujetos, la sección transversal del tracto de salida del VI no es redonda sino elíptica. Asumiendo incorrectamente una geometría redonda del tracto de salida del VI durante la evaluación de la estenosis aórtica puede subestimar significativamente las mediciones del área de la válvula aórtica[118]. Esta hipótesis fue confirmada posteriormente en un modelo animal con hipertrofia septal superior, la gravedad de lo cual se correlacionó con la discrepancia entre la E2D tradicional y mediciones E3DTR del área de la válvula aórtica[119]. Este trabajo experimental también mostró que la ecuación de continuidad basada en E3DTR con Doppler en color proporciona estimaciones del volumen sistólico de eyección que se correlacionan mejor que las mediciones E2D que se basan en mediciones de flujo del tracto de salida en forma inva-

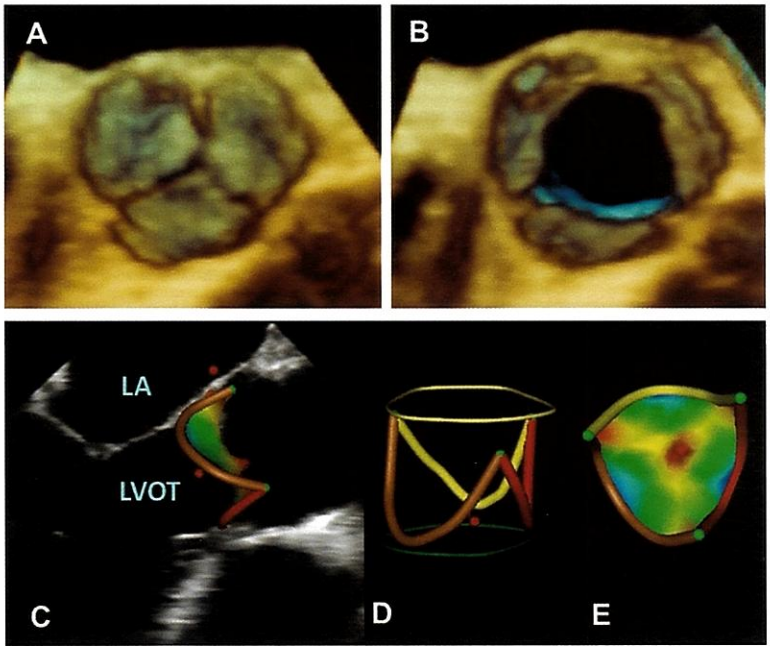


FIGURA 15.

Válvula aórtica en diástole (A) y sístole (B) vista en ecocardiografía en 3 dimensiones. En C se observa la reconstrucción de la válvula aórtica en una imagen en 2 dimensiones obtenida por ecocardiografía transesofágica en 2 dimensiones. La reconstrucción volumétrica de la válvula aórtica (D) con el anillo inferior virtual en color verde formado por los vértices de las 3 valvas aorticas y el anillo superior en color amarillo representando la unión sino-tubular.

siva. Un enfoque alternativo basado en mediciones volumétricas directas de volumen sistólico de eyección usando la detección semiautomática del borde endocárdico del VI se comparó en seres humanos entre la ecuación de continuidad con Doppler y la técnica en 2D de Simpson contra la fórmula invasiva de Gorlin[120]. Este estudio mostró que la evaluación volumétrica de imágenes E3DTR es más precisa que las técnicas no invasivas tradicionales.

El valor diagnóstico de imágenes E3DTR del epicardio durante la cirugía cardíaca se ha descrito recientemente. La evaluación cualitativa determinó superioridad del E3DTR epicárdico sobre ETE en 2D en la representación de la morfología de las lesiones de las cúspides aórticas, de las relaciones espaciales del tracto de salida del VI con el aparato mitral y la raíz aórtica, y de los segmentos de las valvas tanto anterior como posterior de la válvula mitral[121].

Con el advenimiento de la técnica de implante de la válvula aórtica (VA) por vía transcutánea (TAVI), la E3D juega un papel en la estimación del tamaño anular de la VA ya sea antes del procedimiento o intra- procedimiento (***Figura 15***). Ha habido un número de estudios que compararon mediciones de ETE en 3D a la tomografía computarizada (TC) y mostraron que hay una buena correlación pero subestimación del tamaño medido por TC[122-123]. Durante TAVI, imágenes "randomizadas" de volúmenes pueden no jugar un papel crítico pero las imágenes biplanas en forma simultánea son útiles en la guía de procedimientos y estimación de la insuficiencia aórtica (IA).

Se ha demostrado que las mediciones en 3D del área del orificio se correlacionan bien con análisis de velocidad codificada por RMC en un pequeño grupo de pacientes[124]. Aunque la viabilidad de utilizar E3D en la cuantificación de la IA se ha demostrado, el uso clínico de rutina de la E3D en IA no ha ocurrido.

Orientación y evaluación E3DTR de intervenciones intracardíacas

El reciente aumento en el uso de intervenciones terapéuticas menos invasiva para una variedad de enfermedades cardíacas crearon una necesidad para una mejorada orientación por imágenes, la E3DTR tanto transtorácicas como transesofágicas mantienen la promesa de alcanzar esta necesidad cada vez mayor debido a que ambas proporcionan una mejor visualización de la ubicación y orientación espacial del dispositivo relativa a las estructuras anatómicas que los rodean[125]. Esta modalidad de imagen se ha utilizado para visualizar el bióptomo del VD a lo largo todo su curso, en lugar de sólo vistas parciales con E2D, para guiar biopsias endomiocárdicas del VD[126].

El exitoso cierre percutáneo de los defectos septales interauriculares de tipo ostium secundum depende de una evaluación precisa de la localización y tamaño del defecto septal interauricular y del tejido del borde circundante del tabique auricular (***Figura 16.A***). Estas características del defecto septal interatrial son importantes para determinar la idoneidad del cierre percutáneo, la selección del dispositivo, y la orientación para la colocación del dispositivo (***Figura 16.B***). Esta evaluación puede ser lograda con imágenes E3DTR, ya

sea del enfoque transtorácico o transesofágico[127,128]. Históricamente, la selección y colocación de dispositivos para el cierre de defectos del tabique auricular han sido guiadas por fluoroscopía y ETE en 2D. La ecocardiografía intracardiaca ha surgido en los Estados Unidos como el método preferido debido a tiempo de procedimiento más corto y la falta de necesidad de anestesia general. Sin embargo, debido a que los transductores intracardiacos son costosos y no universalmente disponibles, la ETE con imágenes E3DTR, que permite la visualización dinámica directa del tabique interauricular y la anatomía cardiaca relacionada en 3D en tiempo real, se ha utilizado como una alternativa a la obtención de imágenes intracardíacas. Del mismo modo, imágenes E3DTR pueden ser usadas para guiar el cierre percutáneo de defectos musculares del tabique interventricular con un oclusor Amplatzer, para lo cual E3DTR proporciona información sobre el tamaño del defecto, bordes, y la posición características del dispositivo[129].

La ETE en 3D en tiempo real ha demostrado proporcionar consistentemente excelente calidad de imágenes de volúmenes "randomizados" de los componentes de la válvula mitral, incluyendo las valvas anterior y posterior, así como el anillo y estructuras subvalvulares[61]. No es sorprendente que las imágenes ETE en 3D se han utilizado para guiar la valvuloplastía mitral percutánea con balón en pacientes con estenosis mitral reumática (***Figura 16 C y D***), cierres percutáneos de regurgitación perivalvulares mitrales y aórticas, reparación percutánea de la válvula mitral utilizando la técnica de borde-a-borde en pacientes con regurgitación mitral, y anuloplastía mitral percutánea para regurgitación mitral isquémica[130].

La fibrilación auricular está aumentando en prevalencia y en la actualidad es un gran problema de salud pública. Aunque la combinación de control de la frecuencia y anticoagulación es un tratamiento eficaz para la fibrilación auricular, no todos los pacientes son candidatos para la anticoagulación. Los dispositivos oclusores del apéndice de la AI constituyen una opción de tratamiento novedoso para los pacientes con fibrilación auricular con riesgo de accidente cerebro vascular que tienen contraindicaciones para el tratamiento con anticoagulantes. La cuantificación precisa en tiempo real del apéndice de la AI, que es esencial para asegurar las correctas dimensiones y colocación de dispositivos de oclusión, se ha logrado mediante la formación de imágenes ETEM con 3D (***Figura 16.E***)[131]. El papel de la ETE con 3D para la orientación de la colocación del catéter durante procedimientos de electrofisiología (***Figura 16,F***) queda por establecer. En el futuro, la evolución de la ecografía intracardiaca en 3D puede abordar los desafíos de la visualización en 3D de alta calidad de la AI y las venas pulmonares.

El tratamiento de la regurgitación mitral (RM) grave en pacientes que se consideran de alto riesgo quirúrgico ha sido revolucionada por la técnica percutánea de borde-

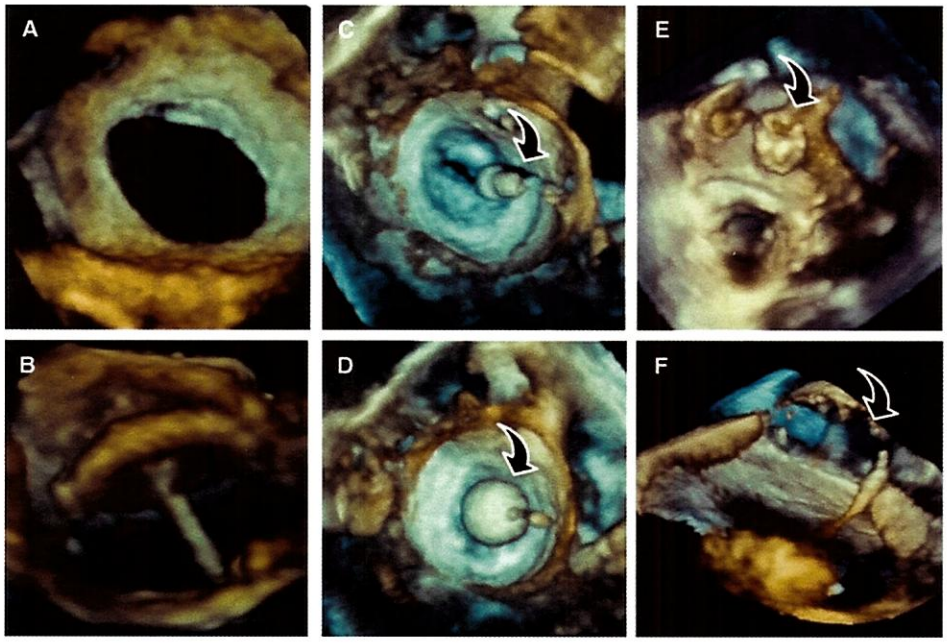


FIGURA 16.

Imágenes obtenidas con ecocardiografía en 3 dimensiones en tiempo real durante procedimientos invasivos: A y B: Defecto septal auricular con dispositivo Amplatzer guiado a través de ecocardiografía transesofágica para la colocación en la posición adecuada. C y D: Estenosis de la válvula mitral durante un procedimiento invasivo con guía de ecocardiografía transesofágica para la correcta posición de un balón INOUE el cual se observa en (C) desinflado y en (D) completamente inflado, resultando en el agrandamiento del orificio de la válvula mitral con separación de ambas valvas. Oclusor del apéndice de la aurícula izquierda mediante un procedimiento percutáneo transcatéter (flecha; Watchman device, Atritech Inc, Plymouth, Minn) en un paciente con fibrilación auricular (E). Uso de imágenes con ETE con 3D para guiar la posición del catéter de mapeo circular Lasso (flecha; Biosense Webster Inc, Diamond Bar, Calif) (F).

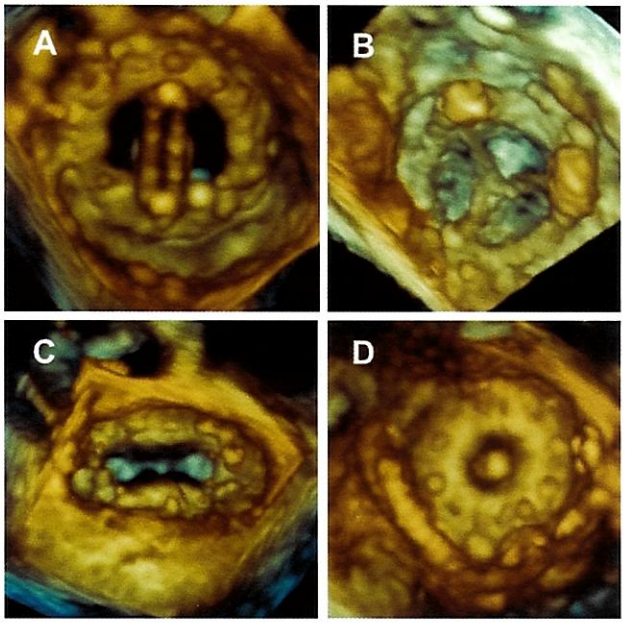


FIGURA 17.
Válvulas prostéticas visualizadas con ecocardiografía en 3 dimensiones en tiempo real: A- Saint Jude. B- Bioprostética. C- Anulo mitral. D- Starr Edwards (bola en caja).

a-borde de reparación de la válvula mitral (VM) usando MitraClip (Abbott Vascular Structural Heart, Menlo Park, California)[132]. El ETE 3D proporciona la confirmación de la patología y ubicación de las valvas, orientación intra-procedimiento y el seguimiento de complicaciones. La E3D es esencial en la optimización de la posición de la punción transeptal (3,5-4cm por encima de las valvas) y en la colocación del dispositivo con precisión en los segmentos A2-P2. Una vista directa de la VM desde una orientación de la AI, la visualización en 2D de las bicomisuras (55-75°) y eje largo (100-160°) son las imágenes clave necesarias para la implantación del clip. Después de que el clip ha sido colocado, se utilizan la E2D, el flujo Doppler de color, Doppler de onda continua, así como E3D para la evaluación de la regurgitación residual, el gradiente medio y la visualización directa y cuantificación de la RM y el área del orificio[133]. En el caso de RM residual significativa la E3D ayuda en el posicionamiento de un segundo clip. La vista singular desde la AI adquirida por E3D proporciona toda la información espacial necesaria para este procedimiento en contraste con las múltiples imágenes utilizando ETE 2D.

Otro procedimiento revolucionario es la implantación transcatéter de prótesis de válvula aortica (VA) (TAVI), la cual fue inicialmente reportada con una válvula de balón expandible por Cribier en 2002 y más tarde con una válvula de auto-expansión por Grube en 2005[134,135]. Al igual que en MitraClip, la elegibilidad se determina en base a imágenes de E2D y Doppler. Aunque la tomografía computada (TC) es obligatoria para la evaluación periférica y cardíaca antes de un procedimiento TAVI, la ETE 3D se utiliza para evaluar el tamaño anular y también la altura coronaria ya sea antes o durante el procedimiento. Las base de valvas de la VA se unen formando un forma de "corona" - como señaló Anderson[136]. A diferencia de la válvula pulmonar, la cual es apoyada por el infundíbulo muscular y separada de la VT, la válvula aórtica esta sólo parcialmente unida a una pared muscular ya que la VA y la VM se unen a lo largo de la continuidad aórtica-mitral. Por lo tanto, no estamos midiendo en realidad una estructura en forma de anillo circular, sino un anillo virtual marcado por el la unión o los puntos de bisagra de las valvas aórticas. La evaluación

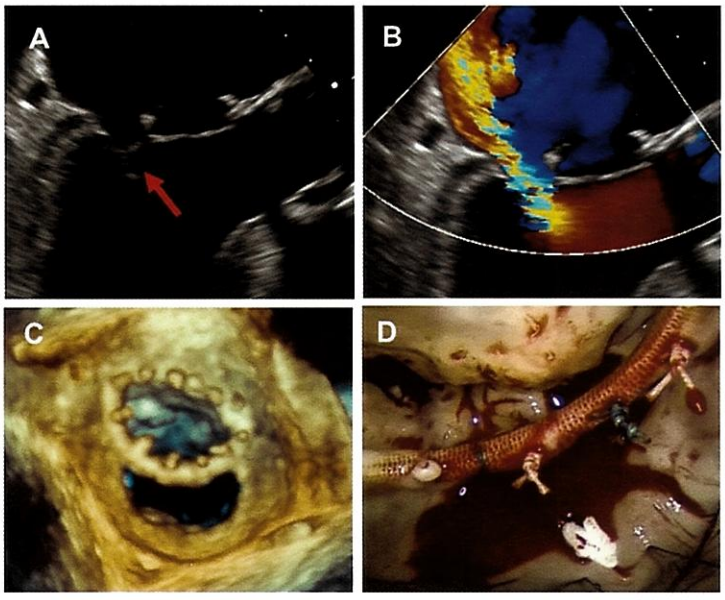


FIGURA 18.
Dehiscencia grande de la valva posterior de la válvula mitral en ecocardiografía transesofágica en 2 dimensiones (A), con color doppler (B), en 3 dimensiones (C) y los hallazgos quirúrgicos.

de la raíz aórtica, (principalmente el diámetro anular aórtico y la distancia de las arterias coronarias desde el anillo), es crucial para el procedimiento de TAVI. El anillo aórtico sub-dimensionado puede conducir a RA paravalvular significativa y el sobredimensionamiento puede conducir a la ruptura. La E3D es capaz de proporcionar estas mediciones, pero puede verse obstaculizada por la calcificación severa, resolución de imágenes limitada y la inexperiencia del operador. Durante el procedimiento de TAVI, la ETE 3D ayuda en la confirmación de la colocación de cables, catéteres y VA prostética (***Figura 17***), así como en el monitoreo de complicaciones (***Figura 18***).

La práctica actual y el futuro

Actualmente, muchos laboratorios realizan un estudio completo 2DE, seguido de un examen en 3D especifico, en pacientes con patologías específicas en las que imágenes E3DTR podría potencialmente proporcionar información adicional para el diagnóstico. Se puede prever que la adquisición de volúmenes del VI se llevará a cabo en todos los pacientes para obtener los volúmenes del VI y FE. Las imágenes en 3D se deben almacenar en un sistema de archivo digital con el estudio en 2D para permitir la interpretación integrada de todas las imágenes y la incorporación de los resultados de 3D en el informe.

Los futuros avances en el transductor y la tecnología informática se traducirán en una serie de mejoras importantes que mejorarán aún más la aplicación clínica de las imágenes E3DTR. Una mejora muy deseable es la capacidad de adquirir una pirámide de ángulo abierto de datos con y sin flujo de color en un solo ciclo cardiaco. Esto acortará el tiempo de adquisición de datos y eliminara los artefactos de "stiching". Además, futuras mejoras tanto en la resolución espacial y la resolución temporal de las imágenes E3DTR transtorácica, que aún están por debajo de los de la E2D, ampliarán el espectro de pacientes en los que se pueden obtener imágenes con esta modalidad. Una mayor miniaturización de la tecnología de ETEM en 3D permitirá ETE en 3D en pacientes pediátricos y el desarrollo de catéteres intracardíacos con imágenes en tiempo real en 3D. Futuros desarrollos de software permitirán nuevos tipos de análisis cuantitativos sofisticados de la anatomía y la función cardiovascular, incluyendo la fusión de datos E3DTR con otras modalidades de imágenes 3D, como la resonancia magnética y la tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. J Am Coll Cardiol **2006**; 48: 2053-69.
2. Qin JX, Jones M, Shiota T, Greenberg NL, et al. Validation of real-time three-dimensional echocardiography for quantifying left ventricular volumes in the presence of a left ventricular aneurysm: in vitro and in vivo studies. J Am Coll Cardiol **2000**; 36: 900-907.
3. Arai K, Hozumi T, Matsumura Y, et al. Accuracy of measurement of left ventricular volume and ejection fraction by new real-time three-dimensional echocardiography in patients with wall motion abnormalities secondary to myocardial infarction. Am J Cardiol **2004**; 94: 552-8.
4. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol **2004**; 44: 878-86.
5. Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, et al. New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. Eur J Echocardiogr **2006**; 7: 365-72.
6. Tighe DA, Rosetti M, Vinch CS, et al. Influence of image quality on the accuracy of real time three-dimensional echocardiography to measure left ventricular volumes in unselected patients: a comparison with gated-SPECT imaging. Echocardiography **2007**; 24: 1073-80.
7. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. Eur Heart J **2006**; 27: 460-8.
8. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, et al. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. Heart **2008**; 94: 1050-7.
9. Chan J, Jenkins C, Khafagi F, et al. What is the optimal clinical technique for measurement of left ventricular volume after myocardial infarction? A comparative study of 3-dimensional echocardiography, single photon emission computed tomography, and cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 192-201.
10. Jenkins C, Bricknell K, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. Am J Cardiol **2007**; 99: 300-6.
11. Gopal AS, Chukwu EO, Mihalatos DG,. Left ventricular structure and function for postmyocardial infarction and heart failure risk stratification by three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 949-58.
12. Kuhl HP, Schreckenberg M, Rulands D, et al. High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol **2004**; 43: 2083-90.
13. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. Circulation **2006**; 114: 654-61.
14. Jenkins C, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Accuracy and feasibility of online 3-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular parameters. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 1119-28.
15. Krenning BJ, Kirschbaum SW, Soliman OI, et al. Comparison of contrast agent-enhanced versus non-contrast agent-enhanced real-time three-dimensional echocardiography for analysis of left ventricular systolic function. Am J Cardiol **2007**; 100: 1485-9.
16. Soliman OI, Krenning BJ, Geleijnse ML, et al. Quantification of left ventricular volumes and function in patients with cardiomyopathies by real-time three-dimensional echocardiography: a head-to-head comparison between two different semiautomated endocardial border detection algorithms. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 1042-9.
17. Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. Circulation **2004**; 110: 1814-8.
18. Yao GH, Li F, Zhang C, et al. How many planes are required to get an accurate and timesaving measurement of left ventricular volume and function by real-time three-dimensional echocardiography in acute myocardial infarction? Ultrasound Med Biol **2007**; 33: 1572-8.
19. Corsi C, Lang RM, Veronesi F, et al. Volumetric quantification of global and regional left ventricular function from real-time three-dimensional echocardiographic images. Circulation **2005**; 112: 1161-70.
20. Mor-Avi V, Jenkins C, Kuhl HP, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. J Am Coll Cardiol Imaging **2008**; 1: 413-23.

21. Corsi C, Lamberti C, Catalano O, et al. Improved quantification of left ventricular volumes and mass based on endocardial and epicardial surface detection from cardiac MR images using level set models. J Cardiovasc Magn Reson **2005**; 7: 595-602.
22. Muraru D, Badano LP, Peluso D, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. J Am Soc Echocardiogr **2013**; 26: 618-28.
23. Fukuda S, Watanabe H, Daimon M, et al. Normal values of real-time 3-dimensional echocardiographic parameters in a healthy Japanese population: the JAMP-3D Study. Circ J **2012**; 76: 1177-81.
24. Aune E, Baekkevar M, Rodevand O, Otterstad JE. Reference values for left ventricular volumes with real-time 3-dimensional echocardiography. Scand Cardiovasc J **2010**; 44: 24-30.
25. Chahal NS, Lim TK, Jain P, et al. Population-based reference values for 3D echocardiographic LV volumes and ejection fraction. JACC Cardiovasc Imaging **2012**; 5: 1191-7.
26. Kaku K, Takeuchi M, Otani K, et al. Age- and gender-dependency of left ventricular geometry assessed with real-time three-dimensional transthoracic echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2011**; 24: 541-7.
27. Caiani EG, Corsi C, Sugeng L, et al. Improved quantification of left ventricular mass based on endocardial and epicardial surface detection with real time three dimensional echocardiography. Heart **2006**; 92: 213-9.
28. Yap SC, van Geuns RJ, Nemes A, Rapid and accurate measurement of LV mass by biplane real-time 3D echocardiography in patients with concentric LV hypertrophy: comparison to CMR. Eur J Echocardiogr **2008**; 9: 255-60.
29. van den Bosch AE, Robbers-Visser D, Krenning BJ, et al. Comparison of real-time three-dimensional echocardiography to magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular mass. Am J Cardiol **2006**; 97: 113-7.
30. Nesser HJ, Sugeng L, Corsi C, et al. Volumetric analysis of regional left ventricular function with real-time three-dimensional echocardiography: validation by magnetic resonance and clinical utility testing. Heart **2007**; 93: 572-8.
31. Zwas DR, Takuma S, Mullis-Jansson S, et al. Feasibility of real-time 3-dimensional treadmill stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **1999**; 12: 285-9.
32. Sugeng L, Kirkpatrick J, Lang RM,. Biplane stress echocardiography using a prototype matrix-array transducer. J Am Soc Echocardiogr **2003**; 16: 937-41.
33. Ahmad M, Xie T, McCulloch M, Abreo G, Runge M. Real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography in assessment of ischemia: comparison with two-dimensional dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol **2001**; 37: 1303-9.
34. Matsumura Y, Hozumi T, Arai K, et al. Non-invasive assessment of myocardial ischaemia using new real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: comparison with conventional two-dimensional methods. Eur Heart J **2005**; 26: 1625-32.
35. Yang HS, Pellikka PA, McCully RB, et al. Role of biplane and biplane echocardiographically guided 3-dimensional echocardiography during dobutamine stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 1136-43.
36. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging **2015**; 16 (4): 410-6.
37. Muraru D, Cucchini U, Mih il S, et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. J Am Soc Echocardiogr **2014**; 27: 858-71.
38. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2014**; 27: 55-64.
39. Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Steen PA, Skjarpe T. Real-time simultaneous triplane contrast echocardiography gives rapid, accurate, and reproducible assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a comparison with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 1494-501.
40. Caiani EG, Coon P, Corsi C, et al. Dual triggering improves the accuracy of left ventricular volume measurements by contrast-enhanced real-time 3-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2005**; 18: 1292-8.
41. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, et al. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. Eur Heart J **2004**; 25: 680-7.
42. Salgo IS, Ackerman WB, Lang RM. Segmental evaluation of LV remodeling by 3D dynamic shape analysis stratifies functional myocardial performance. J Am Coll Cardiol **2007**; 49: 177A (Abstract).
43. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, et al. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. Eur J Echocardiogr **2005**; 7: 430-8.
44. Prakasa KR, Dalal D, Wang J, et al. Feasibility and variability of three dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. Am J Cardiol **2006**; 97: 703-9.
45. Hoch M, Vasilyev NV, Soriano B, et al. Variables influencing the accuracy of right ventricular volume assessment by real-time 3-dimensional echocardiography: an in vitro validation study. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 456-61.
46. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 445-55.
47. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. Chest **2007**; 131: 1844-51.
48. Niemann PS, Pinho L, Balbach T. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol **2007**; 50: 1668-76.
49. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, et al. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: A meta-analysis study. J Am Soc Echocardiogr **2010**; 23: 943-53.
50. Tamborini G, Marsan NA, Gripari P, et al. Reference values for right ventricular volumes and ejection fraction with real-time three-dimensional echocardiography: Evaluation in a large series of normal subjects. J AmSoc Echocardiogr **2010**; 23: 109-115.
51. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: A multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. Circ Cardiovasc Imaging **2013**; 6: 700-10.
52. Lang RM, Bierig M, Devereux RB,. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr **2006**; 7: 79-108.
53. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, et al. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. Int J Cardiol **2008**; 123: 155-61.
54. Muller H, Burri H, Shah D, Lerch R. Evaluation of left atrial size in patients with atrial arrhythmias: comparison of standard 2D versus real time 3D echocardiography. Echocardiography **2007**; 24: 960-6.
55. Suh IW, Song JM, Lee EY, et al. Left atrial volume measured by real-time 3-dimensional echocardiography predicts clinical outcomes in patients with severe left ventricular dysfunction and in sinus rhythm. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 21: 439-45.
56. de Castro S, Caselli S, Di Angelantonio E,. Relation of left atrial maximal volume measured by real-time 3D echocardiography to demographic, clinical, and Doppler variables. Am J Cardiol **2008**; 101: 1347-52.
57. Agoston I, Xie T, Tiller FL, Rahman AM, Ahmad M. Assessment of left atrial appendage by live three-dimensional echocardiography: early experience and comparison with transesophageal echocardiography. Echocardiography **2006**; 23: 127-32.
58. Muller H, Burri H, Lerch R. Evaluation of right atrial size in patients with atrial arrhythmias: comparison of 2D versus real-time 3D echocardiography. Echocardiography 2008; 25: 617-23.
59. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. JACC Cardiovasc Imaging **2012**; 5: 769-77.
60. Handke M, Heinrichs G, Moser U, et al. Transesophageal real-time three-dimensional echocardiography methods and initial in vitro and human in vivo studies. J Am Coll Cardiol **2006**; 48: 2070-6.
61. Sugeng L, Shernan SK, Salgo IS, et al. Live three-dimensional transesophageal echocardiography: initial experience using the fully-sampled matrix array probe. J Am Coll Cardiol **2008**; 52: 446-9.

62. Sugeng L, Coon P, Weinert L, et al. Use of real-time three-dimensional transthoracic echocardiography in the evaluation of mitral valve disease. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 413-21.
63. Kort S. Real-time 3-dimensional echocardiography for prosthetic valve endocarditis: initial experience. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 130-9.
64. Sugeng L, Weinert L, Lammertin G, et al. Accuracy of mitral valve area measurements using transthoracic rapid freehand 3-dimensional scanning: comparison with noninvasive and invasive methods. J Am Soc Echocardiogr **2003**; 16: 1292-300.
65. Zamorano J, Perez d I, Sugeng L, et al. Non-invasive assessment of mitral valve area during percutaneous balloon mitral valvuloplasty: role of real-time 3D echocardiography. Eur Heart J **2004**; 25: 2086-91.
66. Zamorano J, Cordeiro P, Sugeng L, et al. Real-time three-dimensional echocardiography for rheumatic mitral valve stenosis evaluation: an accurate and novel approach. J Am Coll Cardiol **2004**; 43: 2091-6.
67. Binder TM, Rosenhek R, Porenta G, et al. Improved assessment of mitral valve stenosis by volumetric real-time three-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol **2000**; 36: 1355-61.
68. Mannaerts HF, Kamp O, Visser CA. Should mitral valve area assessment in patients with mitral stenosis be based on anatomical or on functional evaluation? A plea for 3D echocardiography as the new clinical standard. Eur Heart J **2004**; 25: 2073-4.
69. Anwar AM, Soliman OI, Nemes A, et al. Assessment of mitral annulus size and function by real-time 3-dimensional echocardiography in cardiomyopathy: comparison with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 941-8.
70. Sharma R, Mann J, Drummond L, Livesey SA, Simpson IA. The evaluation of real-time 3-dimensional transthoracic echocardiography for the preoperative functional assessment of patients with mitral valve prolapse: a comparison with 2-dimensional transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 934-40.
71. Gutierrez-Chico JL, Zamorano Gomez JL, Rodrigo-Lopez JL,. Accuracy of real-time 3-dimensional echocardiography in the assessment of mitral prolapse: is transesophageal echocardiography still mandatory? Am Heart J **2008**; 155: 694-8.
72. de Castro S, Salandin V, Cartoni D, et al. Qualitative and quantitative evaluation of mitral valve morphology by intraoperative volume-rendered three-dimensional echocardiography. J Heart Valve Dis **2002**; 11: 173-80.
73. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, et al. Accuracy of real-time 3D echocardiography in the evaluation of functional anatomy of mitral regurgitation. Int J Cardiol **2008**; 127: 342-9.
74. Muller S, Muller L, Laufer G, et al. Echocardiography for preoperative evaluation in mitral valve prolapse. Am J Cardiol **2006**; 98: 243-8.
75. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, et al. Geometric differences of the mitral valve tenting between anterior and inferior myocardial infarction with significant ischemic mitral regurgitation: quantitation by novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 71-5.
76. Song JM, Qin JX, Kongsaerepong V, et al. Determinants of ischemic mitral regurgitation in patients with chronic anterior wall myocardial infarction: a real time three-dimensional echocardiography study. Echocardiography **2006**; 23: 650-7.
77. Ryan L, Jackson B, Parish L, et al. Quantification and localization of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. Eur J Cardiothorac Surg **2007**; 31: 839-34.
78. Daimon M, Saracino G, Gillinov AM, et al. Local dysfunction and asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. Echocardiography **2008**; 25: 414-23.
79. Ahmad RM, Gillinov AM, McCarthy PM,. Annular geometry and motion in human ischemic mitral regurgitation: novel assessment with three-dimensional echocardiography and computer reconstruction. Ann Thorac Surg **2004**; 78: 2063-8.
80. Kwan J, Shiota T, Agler DA, et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. Circulation **2003**; 107: 1135-40.
81. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, et al. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol **2005**; 45: 763-9.
82. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. Eur J Echocardiogr **2004**; 5: 326-34.
83. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol **2002**; 39: 1651-6.
84. Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, et al. Quantification of mitral apparatus dynamics in functional and ischemic mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 21: 347-54.
85. Tsukiji M, Watanabe N, Yamaura Y, et al. Three-dimensional quantitation of mitral valve coaptation by a novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 21: 43-6.
86. Song JM, Fukuda S, Kihara T, et al. Value of mitral valve tenting volume determined by real-time three-dimensional echocardiography in patients with functional mitral regurgitation. Am J Cardiol **2006**; 98: 1088-93.
87. Yalcin F, Shiota M, Greenberg N, Thomas JD, Shiota T. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of mitral annular characteristics in patients with myocardial hypertrophy. Echocardiography **2008**; 25: 424-8.
88. Sugeng L, Spencer KT, Mor-Avi V, et al. Dynamic three-dimensional color flow Doppler: An improved technique for the assessment of mitral regurgitation. Echocardiography **2003**; 20: 265-73.
89. Sugeng L, Shernan SK, Weinert L, et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in valve disease: Comparison with surgical findings and evaluation of prosthetic valves. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 21: 1347-54.
90. Yosefy C, Hung J, Chua S, et al. Direct measurement of vena contracta area by real-time 3-dimensional echocardiography for assessing severity of mitral regurgitation. Am J Cardiol **2009**; 104: 978-83.
91. Matsumura Y, Fukuda S, Tran H, et al. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: Difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. Am Heart J **2008**; 155: 231-8.
92. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniquesusing real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: In vitro and clinical validation. Circ Cardiovasc Imaging **2013**; 6: 125-33.
93. Pemberton J, Li X, Karamlou T, Sandquist CA, et al. The use of live three-dimensional Doppler echocardiography in the measurement of cardiac output: an in vivo animal study. J Am Coll Cardiol **2005**; 45: 433-8.
94. Pemberton J, Li X, Kenny A, et al. Real-time 3-dimensional Doppler echocardiography for the assessment of stroke volume: an in vivo human study compared with standard 2-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2005**; 18: 1030-6.
95. Lodato JA, Baumann R, Weinert L, et al. Noninvasive measurement of cardiac output using real-time 3D color Doppler imaging of mitral inflow volumes. J AM Soc Echocardiogr **2007**; 20: 103-12.
96. Ge S, Bu L, Zhang H, Schelbert E, et al. A real-time 3-dimensional digital Doppler method for measurement of flow rate and volume through mitral valve in children: a validation study compared with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr **2005**; 18: 1-7.
97. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Real-time 3-dimensional color Doppler flow of mitral and tricuspid regurgitation: feasibility and initial quantitative comparison with 2-dimensional methods. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 1050-7.
98. Sitges M, Jones M, Shiota T, et al. Real-time three-dimensional color Doppler evaluation of the flow convergence zone for quantification of mitral regurgitation: validation experimental animal study and initial clinical experience. J Am Soc Echocardiogr **2003**; 16: 38-45.
99. Yosefy C, Levine RA, Solis J, et al. Proximal flow convergence region as assessed by real-time 3-dimensional echocardiography: challenging the hemispheric assumption. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 389-96.

100. Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, et al. Direct assessment of size and shape of noncircular vena contracta area in functional versus organic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 21: 912-21.
101. Faletra F, La Marchesina U, Bragato R, De Chiara F. Three dimensional transthoracic echocardiography images of tricuspid stenosis. Heart **2005**; 91: 499.
102. Anwar AM, Soliman OI, Nemes A, et al. Value of assessment of tricuspid annulus: real-time three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. Int J Cardiovasc Imaging **2007**; 23: 701-5.
103. Kwan J, Kim GC, Jeon MJ, et al. 3D geometry of a normal tricuspid annulus during systole: a comparison study with the mitral annulus using real-time 3D echocardiography. Eur J Echocardiogr **2007**; 8: 375-83.
104. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. Circulation **2006**; 114: 143-9.
105. Sukmawan R, Watanabe N, Ogasawara Y, et al. Geometric changes of tricuspid valve tenting in tricuspid regurgitation secondary to pulmonary hypertension quantified by novel system with transthoracic real-time 3-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 470-6.
106. Park YH, Song JM, Lee EY, et al. Geometric and hemodynamic determinants of functional tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiography study. Int J Cardiol **2008**; 124: 160-5.
107. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OI, et al. Evaluation of rheumatic tricuspid valve stenosis by real-time three-dimensional echocardiography. Heart **2007**; 93: 363-4.
108. Henein MY, O'Sullivan CA, Li W, et al. Evidence for rheumatic valve disease in patientswith severe tricuspid regurgitation long aftermitral valve surgery: The role of 3d echo reconstruction. J Heart Valve Dis **2003**; 12: 566-72.
109. Muraru D, Tuveri MF, Marra MP, et al. Carcinoid tricuspid valve disease: Incremental value of three-dimensional echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging **2012**; 13: 329.
110. Reddy VK, Nanda S, Bandarupalli N, et al. Traumatic tricuspid papillary muscle and chordae rupture: Emerging role of three-dimensional echocardiography. Echocardiography **2008**; 25: 653-7.
111. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Real-time 3-dimensional color Doppler flow of mitral and tricuspid regurgitation: Feasibility and initial quantitative comparison with 2-dimensional methods. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 1050-7.
112. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: Insights from 3-dimensional echocardiography. Circulation **2006**; 114: 143-9.
113. Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, et al. Three-dimensional color Doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: Comparison with conventional two-dimensional measures. J Am Soc Echocardiogr **2013**; 26: 1143-52.
114. Al-Mohaissen MA, Chan KL. Tricuspid regurgitation following implantation of a pacemaker/cardioverter-defibrillator. Curr Cardiol Rep **2013**; 15: 357.
115. Addetia K, Maffessanti F, Mediratta A, et al. Impact of implantable transvenous device lead location on severity of tricuspid regurgitation. J Am Soc Echocardiogr **2014**; 27: 1164-75.
116. Mediratta A, Addetia K, Yamat M, et al. 3D echocardiographic location of implantable device leads and mechanism of associated tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging **2014**; 7: 337-47.
117. Goland S, Trento A, Iida K, et al. Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate and novel approach. Heart **2007**; 93: 801-7.
118. Doddamani S, Bello R, Friedman MA, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: implications for the determination of aortic valve area. Echocardiography **2007**; 24: 860-6.
119. Poh KK, Levine RA, Solis J, et al. Assessing aortic valve area in aortic stenosis by continuity equation: a novel approach using real-time three-dimensional echocardiography. Eur Heart J **2008**; 29: 2526-35.
120. Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Prieto-Moriche E, et al. Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: a novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation. Eur Heart J **2008**; 29: 1296-1306.
121. de Castro S, Salandin V, Cavarretta E, et al. Epicardial real-time three-dimensional echocardiography in cardiac surgery: a preliminary experience. Ann Thorac Surg **2006**; 82: 2254-59.
122. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: Implications for transcatheter aortic valve implantation. J AmColl Cardiol **2010**; 55:186-94.
123. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography andmultislice computed tomography. Circ Cardiovasc Imaging **2010**; 3: 94-102.
124. Ewe SH, Delgado V, van der Geest R, et al. Accuracy of three-dimensional versus two-dimensional echocardiography for quantification of aortic regurgitation and validation by three-dimensional three-directional velocity-encodedmagnetic resonance imaging. Am J Cardiol **2013**; 112: 560-6.
125. Gill EA, Liang DH. Interventional three-dimensional echocardiography: using real-time three-dimensional echocardiography to guide and evaluate intracardiac therapies. Cardiol Clin **2007**; 25: 335-40.
126. Amitai ME, Schnittger I, Popp RL, et al. Comparison of three-dimensional echocardiography to two-dimensional echocardiography and fluoroscopy for monitoring of endomyocardial biopsy. Am J Cardiol **2007**; 99: 864-6.
127. Morgan GJ, Casey F, Craig B, Sands A. Assessing ASDs prior to device closure using 3D echocardiography: just pretty pictures or a useful clinical tool? Eur J Echocardiogr **2008**; 9: 478-82.
128. van den Bosch AE, Ten Harkel DJ, McGhie JS, et al. Characterization of atrial septal defect assessed by real-time 3-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2006**; 19: 815-21.
129. Acar P, Abadir S, Aggoun Y. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with Amplatzer occluder assessed by real-time three-dimensional echocardiography. Eur J Echocardiogr **2007**; 8: 110-5.
130. Daimon M, Gillinov AM, Liddicoat JR, et al. Dynamic change in mitral annular area and motion during percutaneous mitral annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: preliminary animal study with real-time 3-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr **2007**; 20: 381-8.
131. Shah SJ, Bardo DME, Sugeng L, et al. Real-time 3D transesophageal echocardiography of the left atrial appendage: initial experience in humans. J Am Soc Echocardiogr **2008**; 20: 1362-8.
132. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the everest phase I clinical trial. J Am Coll Cardiol **2005**; 46: 2134 -40.
133. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: Recommendations from the american society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists. Anesth Analg **2014**; 118: 21-68.
134. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. Percutaneous implantation of the corevalve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: The siegburg first-in-man study. Circulation **2006**; 114: 1616-24.
135. Cribier A, Litzler PY, Eltchaninoff H, et al. Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach. Herz **2009**; 34: 347-56.
136. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. Heart **2000**; 84: 670-3.

Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44. ***Edición Especial***
50° Aniversario de la Federación Argentina de Cardiología

Artículo de Revisión

Cardiología intervencionista. Pasado presente y futuro

Interventional Cardiology. Past, present and future

Luis Nombela-Franco[1], Pablo Salinas[1], Ivan Nuñez-Gil[1], Corina Biagioni[1], Carlos Macaya[2]

[1] *Cardiología intervencionista. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos, Madrid (España)*
[2] *Jefe de Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos, Madrid (España)*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

INTRODUCCIÓN

La cardiología intervencionista ha sufrido grandes cambios desde la realización de la primera angioplastia coronaria con balón en 1977. Probablemente ha sido una de las especialidades médicas con los mayores desarrollos tecnológicos y científicos de las últimas décadas. En esta revisión repasamos los grandes hitos de la cardiología intervencionista del pasado y cómo han derivado hasta su situación actual, atreviéndonos a pincelar el futuro. El estado actual de la cardiología intervencionista es el fruto de muchos descubrimientos (algunos fortuitos) y estudios de excelentes médicos cuyo labor no ha sido otra sino la de entender la patología cardíaca e intentar dar soluciones. Desde la primera coronariografía diagnóstica, la cardiología intervencionista ha evolucionado enormemente, principalmente con la introducción de los stents coronarios y más recientemente la válvula aórtica percutánea. Claramente el abordaje mínimamente invasivo está determinando la terapéutica cardiovascular y continuará haciéndolo en el futuro.

PASADO

El cateterismo cardíaco y la angiografía coronaria

La cardiología intervencionista ha llegado hoy en día hasta un grado de especialización tan importante gracias a los desarrollos que se hicieron en la cardiología invasiva y el cateterismo cardíaco. El fisiólogo francés Claude Bernard realizó los primeros cateterismo cardiacos y mediciones de presiones de cavidades y grandes vasos en animales en el siglo XIX[1]. Sin embargo hasta 1929 no se realizó el primer cateterismo documentado en humanos por parte del doctor Werner Forssman en Alemania (***Figura 1***). Él mismo se insertó un catéter a través de la vena antecubital hasta la aurícula derecha y lo documentó realizándose una radiografía[2]. Su objetivo era poder inyectar de manera segura drogas y material de contraste en la aurícula derecha para reanimación cardíaca. En 1941, los doctores Andre Cournand y Dickinson Richards realizaron en Nueva York los primeros trabajos sistemáticos para evaluar, inicialmente el gasto cardíaco y posteriormente, las presiones intracardíacas, en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades congénitas y adquiridas[3-4]. Estos doctores establecieron las bases del cateterismo cardíaco diagnóstico. En 1956, se otorgó el premio Nobel de medicina a los doctores Forssman, Cournand y Dickinson por estos avances.

Otros avances en diferentes áreas permitieron el desarrollo del cateterismo cardíaco. En 1953, Sven Seldinger describió la técnica de acceso vascular que lleva su nombre sin necesidad de abordaje quirúrgico, con gran aceptación y facilitando la entrada de los cardiólogos en el campo de la angiografía. La introducción de la desfibrilación directa por Lown en 1962, permitió tratar arritmias potencialmente malignas que se producían durante los procedimientos. Avances en el campo de la radiología, permitieron la visualización real del corazón, usando menos contrastes y menos radiación.

El cateterismo cardíaco abrió las puertas para la realización de la angiografía coronaria. Inicialmente, se utilizó el aortograma para visualizar tímida e indirectamente las coronarias. Fue el radiólogo Charles Dotter en 1958 quien en un modelo animal consiguió visualizar la vascularización coronaria ocluyendo la aorta proximal con un catéter de doble luz durante un aortograma[5]. Sin embargo, la primera angiografía coronaria selectiva la realizó Mason Sones el 30 de octubre de 1958 en la Cleveland Clinic, al introducir de forma accidental el catéter de aortografía en la coronaria derecha[6]. El paciente de 26 años con enfermedad reumática sufrió un episodio de asistolia que se recuperó tras 3 o 4 golpes de tos. En los siguientes años, se presentaron los resultados de las primeras 1000 angiografías coronarias selectivas con solo 2 muertes y una incidencia de fibrilación ventricular del 2%. En 1967, Melvin Judkins sistematizó la

Autor para correspondencia: **Luis Nombela-Franco. Carlos Macaya.** Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Calle Profesor Martín Lagos s/n 28040, Madrid, España. *e-mail:* luisnombela@yahoo.com; carlos.macaya@salud.madrid.org

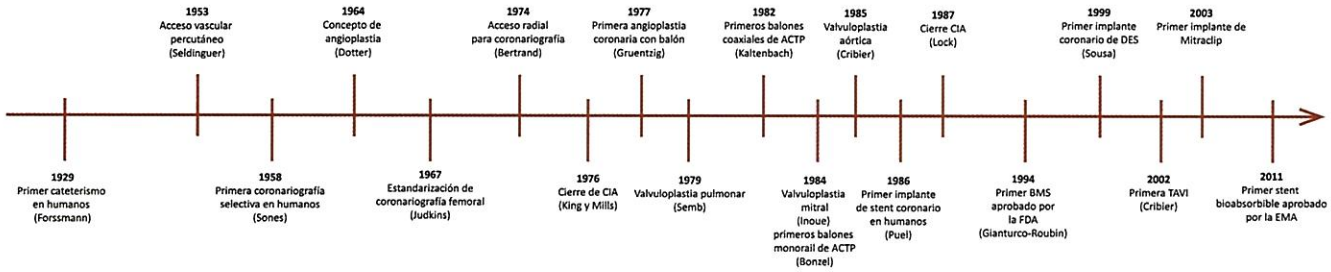


FIGURA 1.

Cronograma de los hitos más importantes de la cardiología intervencionista.

ACTP: Angioplstia coronaria transluminal percutánea; **CIA:** Comunicación interauricular; **DES:** Drug eluting stent; **EMA:** European medicines agency, **FDA:** Food and drug administration; **TAVI:** Transcatheter aortic valve replacement.

angiografía coronaria como la conocemos actualmente por acceso femoral percutáneo, y utilizando catéteres específicos[7]. Los catéteres se preformaban con calor en función de la anatomía particular de cada paciente.

Las primeras intervenciones quirúrgicas de revascularización coronaria, iniciadas en la primera mitad de la década de los 60, condujeron al nacimiento de la cirugía coronaria moderna en 1967. René Favaloro, ayudado por el desarrollo de la coronariografía de Sones que trabajaba en el mismo centro, realizó la primera cirugía de bypass coronario con injertos de vena safena. La técnica se generalizó y durante una década fue la única terapia de revascularización existente[8].

Comienzos de la angioplastia coronaria

La primera angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) se realizó en 1977 en Suiza y marcó el comienzo del intervencionismo coronario percutáneo. El concepto de dilatar una estenosis arterial fue descrito por Charles Dotter y Judkins en 1964, quienes utilizaron catéteres co-axiales de diámetro progresivamente mayor para dilatar una arteria femoral superficial[9]. En su experiencia inicial de 9 pacientes con isquemia periférica severa, 6 de ellos mejoraron y se evitaron 4 amputaciones. Sin embargo, reconocieron que se necesitaba un método mecánico de dilatación con fuerza radial en vez de con fuerza longitudinal para aplicarlo a la pared del vaso. Inicialmente se probaron balones de latex, hasta que Andreas Grüntzig en 1974 utilizó cloruro de polivinilo (PVC), un material mucho más favorable con el que diseñó un catéter con balón en el extremo distal, que alcanzaba una fuerza radial de 3 a 5 atmósferas. Tras su utilización en el eje ilio-femoral, se extendió su uso a otros territorios como el renal, basilar o arterias subclavias. En mayo de 1977, Grüntzig y Richard Myler, realizaron una dilatación coronaria con balón en un paciente sometido a cirugía de bypass coronaria de forma retrógrada en la arteria descendente anterior a través de una arteriotomía distal. El mismo Andreas Grüntzig unos meses más tarde (el 16 de septiembre de 1977) en Zurich realizó la primera angioplastia completamente percutánea en una estenosis de la descendente anterior[10]. Fue la primera vez que se realizaba el tratamiento de una estenosis coronaria en un paciente despierto con anestesia local. La serie de los primeros 50 casos se publicó en el año 1979, con éxito en 32 casos y una reducción de la estenosis del 84% al 34% y del gradiente de 58 a 19 mmhg. Siete pacientes precisaron un bypass coronario urgente pero no hubo muertes intraprocedimiento[11]. Diez años después, el 90% de los pacientes de la serie inicial estaban vivos[12]. El número de ACTP creció exponencialmente, superando rápidamente a la revascularización quirúrgica (***Figura*** 2).

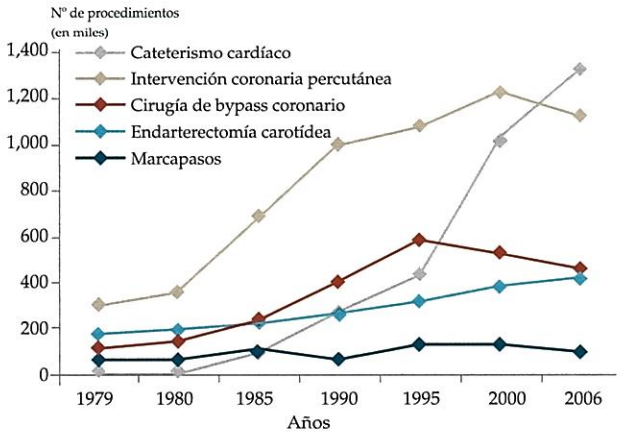


FIGURA 2.

Evolución histórica del número de procedimientos invasivos.

El desarrollo de la ACTP, pudo ser posible gracias a los avances en el diseño de los catéteres terapéuticos y las guías de angioplastia. El prototipo de catéter de Grüntzig consistía en un catéter de doble luz, una para inflar el balón y la otra para medir el gradiente de presión a través de la estenosis. En 1982, Simpson desarrolló una catéter con una guía independiente manipulable por el operador, que permitió alcanzar lesiones más distales[13]. En los 80, se diseñaron los catéteres multicapa, con una superficie interna de teflón para disminuir la fricción al paso de materiales, una malla media para un mayor control y una capa externa de poliuretano para mantener la forma. La reducción progresiva del número de *french* (F), inicialmente 9 y 10F (a comienzos

de los 80), a 7 y 8F (en los 90) a los actuales 5 y 6F permitieron realizar ACTP desde accesos vasculares alternativos, principalmente el acceso radial. Otro paso importante fue la creación por Kaltenbach en 1984 del sistema coaxial con guías de 300 cm, permitiendo mantener el acceso del vaso y facilitar el intercambio de material[14]. Finalmente, para obtener mayor rapidez en el intercambio de material, se redujo la parte coaxial a la parte distal del catéter, creando el sistema monorail[15]. El desarrollo de guías moldeables con una punta flexible y recubrimiento hidrofílico permitió alcanzar prácticamente cualquier segmento coronario.

Resultados de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)

El tratamiento de la enfermedad coronaria mediante ACTP revolucionó el manejo de esta enfermedad, aunque sus primeros resultados fueron sub-óptimos y se asociaron a varias complicaciones graves. En la serie inicial de Grüntzig con 76 pacientes, consiguió alcanzar la lesión con el balón en 63 (83%) pacientes y éxito angiográfico en 55 (72%) pacientes[16]. Tres de estos 55 pacientes tuvieron un infarto. En la serie de la clínica Mayo el éxito fue del 65%[17]. En 1981, la tasa de éxito continuó siendo baja (63%) en un registro multicéntrico de 1500 pacientes y una tasa de infarto del 4.3% y necesidad de cirugía urgente del 3.5% en una serie de 1801 pacientes entre 1985 y 1986[18-19].

Además de los resultados y complicaciones inmediatos, la duración del resultado a medio plazo también enturbiaron sus resultados iniciales. La lesión endotelial provocada por la dilatación con balón, estimula una proliferación y migración de células musculares lisas en la capa íntima, produciendo la reestenosis post-ACTP en un 30-50% de los casos en el primer año[20-21]. Hubo varios intentos para mejorar estas tasas de re-oclusión aguda y reestenosis tardía con diferentes técnicas distintas a la dilatación con balón, como el láser o la aterectomía, la mayoría de estos procedimientos han desaparecido dado que no demostraron una mejoría significativa en los resultados. Solamente, la aterectomía rotacional, persiste para un nicho de lesiones coronarias (alrededor del 2% de las angioplastias) muy específico. Sin embargo, fueron los stents coronarios conceptualmente pensados para realizar un andamiaje de la pared dilatada y así evitar la re-oclusión aguda sellando las disecciones y contener el retroceso elástico de la arteria.

Angioplastia con los primeros stents

El término "stent" proviene del dentista londinense Charles Thomas Stent. Modificando y mejorando materiales derivados del látex creó en 1856 el denominado "compuesto Stent", que fue utilizado con gran éxito para sellar el espacio vacío generado por tratamientos de endodoncias. Tras su fallecimiento el compuesto se siguió comercializando y finalmente se vendieron los derechos a una empresa de suministros dentales (Claudius Ash and Sons of London), que mantuvo el término Stent[22].

Existe controversia sobre el nacimiento del stent coronario, disputado entre Jaques Puel, Ulrich Sigwart y Julio Palmaz. El primer implante de un stent coronario en humanos fue realizado en marzo de 1986 por Jaques Puel en Toulouse (Francia)[23]. Simultáneamente Sigwart desarrollaba en Suiza un programa de stents endoluminales para arterias coronarias y periféricas. El trabajo de ambos llevó a la empresa Medivent (Lausana, Suiza) a contactarlos para desarrollar su producto, el Wallstent, un stent auto-expandible de acero inoxidable que se liberaba desde una vaina (***Figura 3***).

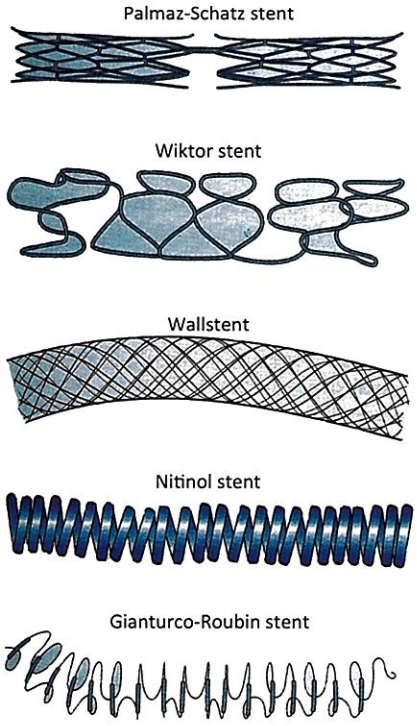


FIGURA 3.
Representación esquemática de los diseños de los primeros tipos de stents.

En 1987 se describieron el implante de 10 Wallstent en arterias periféricas y 24 en coronarias para tratar reestenosis de ACTP, oclusión aguda o deterioro de injertos quirúrgicos[24]. Paralelamente, en 1985 en Estados Unidos, el radiólogo argentino Palmaz registró la patente de un stent expandible con balón, que fue el precursor de los stents modernos. Implantó 18 stents en arterias periféricas de perros describiendo los principales problemas del futuro (un 23% de trombosis y restenosis)[25]. Sin embargo como el diseño original no era apto para arterias coronarias, trabajó conjuntamente con el cardiólogo Richard Schatz en Texas para reducir el stent y permitir el uso en el árbol coronario[26]. El primer implante del stent Plamaz-Schatz se produjo en Friburgo (Alemania) en el año 1987 en arterias periféricas y posteriormente en Sao Paulo (Brasil) se implantaron con éxito en una arteria coronaria. La tasa inicial de éxito fue del 94% en un amplio registro multicéntrico con 226 lesiones coronarias tratadas con este stent[27].

Finalmente otro grupo norteamericano de la universidad de Emory en Atlanta (Estados Unidos) desarrollaron el Gianturco Roubin Flex-Stent[28]. Se evaluó en 115 pacientes con amenaza de oclusión del vaso tras ACTP y fue el primer stent aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 1994 para uso en arterias coronarias[29].

Nacimiento de la cardiopatía estructural

El término cardiopatía estructural "*Structural heart disease*" fue introducido por Martin León en el congreso del TCT en 1999. Se refería a todas las enfermedades cardiacas no coronarias que fueran objeto de desarrollo de técnicas intervencionistas. Sin embargo, casi 50 años antes se realizó la primera valvuloplastia pulmonar con catéter por el Dr. Rubio-Alvares (en 1952)[30]. En el año 1979 fue descrita la valvuloplastia pulmonar por Semb en un recién nacido con estenosis pulmonar que mejoró hemodinámicamente tras retirar un balón Rashkind a través de la válvula estenótica [31]. En 1982, se realizaron las primeras valvuloplastias pulmonares con balón dedicado[32-33].

Posteriormente la primera valvuloplastia mitral, se realizó en el año 1984 por Inoue y colaboradores, siendo una de las técnicas más sólidas y establecidas en los años siguientes[34]. La valvuloplastia mitral obtuvo tasas similares o superiores de éxito en comparación con la comisurotomía mitral con mejores resultados a largo plazo[35-36]. Recientemente se ha demostrado que reduce la incidencia de ictus isquémico en pacientes con estenosis mitral reumática [37]. Aunque actualmente el número de valvuloplastias mitrales ha descendido, principalmente por la disminución de la patología reumática, continúa siendo de elección en pacientes con estenosis mitral moderada-severa sintomática y score favorable[38]. En 1985, Alain Cribier realizó la primera valvuloplastia aórtica, en una paciente con estenosis aórtica severa sintomática con alto riesgo quirúrgico[39]. La dilatación fue muy prudente empezando con un balón de 8mm hasta 12mm, pero consiguió reducir el gradiente al 50%. Posteriormente, este mismo grupo publicaron una serie con 92 pacientes y se fue generalizando la técnica para pacientes con alto riesgo quirúrgico como tratamiento paliativo o puente a la cirugía[40]. Sin embargo, la limitación mayor de la técnica fueron los resultados a medio plazo con una alta tasa de reestenosis[41]. Así a finales de los 90, la técnica fue progresivamente abandonándose debido al mayor número de pacientes que se sometían a cirugía y la ausencia de beneficio a medio plazo. En los pacientes inoperables se sugirió valvuloplastias repetidas a lo largo del tiempo[42]. Sin embargo, la técnica ha resurgido, con la introducción de la implantación valvular aórtica percutánea o TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*). De nuevo el grupo de Alain Cribier, en el 2002 realizó la primera TAVI por vía anterógrada. Desde entonces, la técnica ha revolucionado el tratamiento de la estenosis aórtica y probablemente vaya a ser el nuevo hito de la cardiología intervencionista de principios del siglo XXI.

El otro gran desarrollo de la cardiología intervencionista en la cardiopatía estructural, ha sido el desarrollo de los dispositivos de cierre para comunicación interauricular (CIA) o ventricular (CIV), foramen oval permeable (FOP), leak o apéndice auricular. El primer cierre percutáneo de una CIA lo realizaron King y Mills en una adolescente de 17 años con un catéter de 23F en 1976[43]. Las fracturas del metal de los dispositivos limitaron inicialmente su generalización hasta que durante los 90 surgieron nuevos dispositivos más resistentes al stress mecánico. En 1996 se introdujeron los dispositivos de doble disco que conocemos hoy en día fabricados de nitinol y con la capacidad de poder ser extraídos después del despliegue completo, alcanzando una tasa de éxito >95%[44-45]. El primer intento de cierre de CIV se produjo sin éxito en 1987 por Lock y colaboradores[46]. En 1998, estaba disponible el primer dispositivo dedicado (*Amplatzer VSD occluder*), con las primeras series descritas por Thanopoulos y Hijazi[47-48]. Posteriormente se describieron los primeros casos percutáneos de cierre de leak y de orejuela izquierda[49-50].

PRESENTE

Intervencionismo Coronario. Stents metálicos

Fue en la década de los 90, cuando la utilización y la evidencia científica en relación a los stents metálicos (BMS – *bare metal stent*) creció exponencialmente. Los primeros estudios observacionales con stents, rápidamente demostraron su eficacia para tratar la oclusión aguda del vaso y así disminuyeron la incidencia de infarto peri-procedimiento y necesidad de cirugía urgente. Se publicaron los primeros estudios randomizados que mostraron la superioridad de los BMS frente a la ACTP simple. Los estudios **STRESS** (*The Stent Restenosis Study*) y **BENESTENT** I (*Belgium Netherlands Stent Arterial Revascularization Therapies Study*) demostraron una reducción del ~30% en la reestenosis comparada con la angioplastia con balón[51-52]. Además el stent Palmaz-Schatz tuvo una mayor tasa de éxito en el estudio **STRESS** y menor tasa de eventos (re-intervención de vaso diana) a 7 y 12 meses en el estudio **BENESTENT**[53]. El éxito de estos y otros estudios condujeron a la expansión comercial y generalización de su uso. Poco a poco los stents metálicos de primera generación fueron sustituidos por diseños con mejor flexibilidad, capacidad de cruce y radio-opacidad. La introducción de la aleación de cromo-cobalto que tiene mayor fuerza radial y mejor visibilidad, permitió reducir el grosor de los struts (a menos de 100 µm) mejorando la navegabilidad y conformabilidad. Otros estudios importantes fueron el primer estudio en lesiones de descendente anterior proximal tratadas con stent frente a la ACTP y la comparación directa de dos tipos de stents, que mostró menor restenosis a largo plazo del Palmaz-Schatz (Cordis, USA) frente al GR II (Gianturco-Roubin, Cook Medical, USA)[54-55].

Sin embargo, a pesar de que los stents redujeron las tasas de oclusión inmediata del vaso y la reestenosis tardía no las eliminaron completamente. La trombosis aguda (<24 horas) o subaguda (1 a 30 días) del stent era una grave y frecuente complicación que alcanzaba el ~20% de los pacientes [56]. Dos estudios fundamentales sirvieron para redu-

cir dramáticamente las tasas de trombosis del stent hasta prácticamente la cifra actual del 1%. El primero, liderado por Antonio Colombo, que utilizó la ecografía intravascular para la optimización en la implantación del stent y el uso rutinario de alta presión[57]. El segundo, el uso sistemático de la combinación de una tienopiridina (ticlopidina) junto a la aspirina hizo que la doble terapia antiagregante fuera el tratamiento de elección tras el implante de un stent (en comparación con la anticoagulación)[58]. Posteriormente, el clopidogrel sustituyó a la ticlopidina por tener un perfil de seguridad más favorable[59]. El segundo problema de los BMS fue la reestenosis intrastent que ocurría entre un 20-30% de los casos. Se identificaron varios factores predictores de reestenosis relacionados con la lesión angiográfica (lesiones más complejas como oclusiones crónicas, calcificadas, largas, tortuosas, vaso pequeño...) y la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia renal...)[60-61]. Aunque la implantación del stent previene el retroceso agudo de la pared del vaso, la malla metálica provoca una respuesta proliferativa de células musculares lisas y de la neo-intima. Múltiples técnicas se han descrito para combatir la reestenosis intrastent como terapias inmunosupresoras, laser, braquiterapia, re-ACTP simple o con balones liberadores de fármacos, aterectomía o implantación de nuevo BMS intrastent. Finalmente, los stents liberadores de fármacos antiproliferativos se desarrollaron para combatir existosamente la proliferación neointimal[62].

Stents Farmacoactivos

El tercer hito importante del intervencionismo coronario tras la ACTP con balón y la introducción de los BMS, ha sido el desarrollo de los stents farmacoactivos o DES (*Drug Eluting Stent*) en la primera década del siglo XXI (***Figura 1***). Inicialmente varios recubrimientos tanto inertes (oro o carbono) como bioactivos (heparina o fosforilcolina) fueron probados para reducir la hiperplasia neointimal, pero finalmente los fármacos antiproliferativos fueron los que consiguieron reducir la reestenosis intrastent [63]. El paclitaxel que inhibe la mitosis y la rapamicina o sirolimus que inhiben la proteína del crecimiento mTOR, fueron los primeros fármacos que se usaron. Estas drogas se unieron a unos compuestos poliméricos a modo de reservorios que adheridos a la superficie metálica del stent ayudan a controlar la liberación del fármaco.

Los stents liberadores de paclitaxel (TaxusÒ, Boston Scientific, USA) o de rapamicina (CypherÒ, Cordis, USA) fueron los llamados DES de primera generación. Con un extenso programa de investigación, tanto el stent Taxus como el Cypher demostraron reducir la tasa de restenosis y la necesidad de nueva revascularización comparados con los BMS y en diferentes escenarios clínicos y angiográficos (***Tabla 1 y 2***)[64,65,66,67-68,69,70,71]. Además adoptaron las mejoras de los BMS en la malla metálica cambiando la plataforma de acero inoxidable por la de cromo cobalto. Gracias a los buenos resultados iniciales (tasa de reestenosis <10%) y al gran entusiasmo que crearon en la sociedad científica, su usó se incrementó exponencialmente a principios del 2000, alcanzando una tasa de implantación de DES del 85% en Europa y USA en el año 2005[72-73]. Sin embargo, en el año 2006, con gran repercusión mediática se presentaron en Barcelona en el congreso Europeo de Cardiología, varios estudios que relacionaron el uso de DES con mayor tasa de trombosis tardía (1-12 meses) o muy tardía (>12 meses). Este hecho, condujo a limitar parcialmente el uso de DES y a nuevas investigaciones para determinar los predictores relacionados con la trombosis, como los propios del procedimiento (mala posición, infraexpansión, disección residual), del stent (longitud del stent, endotelización tardía o incompleta) o de características del paciente o su presentación clínica (infarto con elevación del ST, diabetes, enfermedad coronaria)[74,75,76,77].

Fruto de estas investigaciones dio lugar al diseño de los DES de segunda generación. En general se han modificado tres componentes de los stents con el objetivo de mejorar los resultados de sus predecesores: 1) la plataforma metálica (struts más finos, diseños de celda abierta, nuevas aleaciones metálicas); 2) el polímero (biocompatibles o biodegradables, stents sin polímeros); y 3) la droga antiproliferativa (nuevas drogas derivadas de la rapamicina, diferentes cinéticas de liberación). En la ***Tabla 3*** se muestran algunas características diferenciales de los DES de nueva generación.

LESIONES ESPECÍFICAS

Angioplastia primaria

Los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SCACEST) han sido tratados hasta relativamente poco tiempo con terapia fibrinolítica y otras medidas de apoyo[78]. Sin embargo, uno de los mayores avances en el mundo de la cardiología intervencionista y el área donde claramente más beneficios clínicos existen, ha sido la angioplastia primaria. Actualmente, la angioplastia primaria es el tratamiento de elección para el SCACEST si el tiempo "puerta-balón" está disponible en menos de 90 minutos[79]. Previamente, hubo debate en cuanto al uso de BMS o DES en el contexto de un SCACEST. Recientemente han surgido varias estudios (randomizados y observacionales) que apoyan el uso sistemático de los DES (recomendación IA)[80,81,82]. Sin embargo, en pacientes con contraindicaciones para la toma de doble antiagregación a largo plazo, el BMS es una opción adecuada[83]. Otras técnicas asociadas como los dispositivos de protección embólica o la trombectomia fueron introducidos para el SCACEST pero no han mostrado claras ventajas. El uso de catéteres de tromboaspiración ha mostrado resultados contradictorios (neutros o favorables), por lo que parece razonable su uso en pacientes seleccionados (recomendación IIbA)[79,84,85,86].

Enfermedad multivaso

El tratamiento de la enfermedad multivaso continúa siendo principalmente quirúrgico. Un meta-análisis de la era pre-DES, no encontró diferencias de mortalidad entre la ICP y la cirugía[87]. En otro meta-análisis de cirugía (con injertos

TABLA 1.

Estudios randomizados comparando stents farmacoactivos (paclitaxel o sirolimus) frente a stent convencional. Resultados de angiografía cuantitativa.

	Seguimiento de angiografía coronaria cuantitativa					
		n	Tiempo (meses)	Diámetro de la estenosis (%±SD)	Reestenosis (%)	Pérdida tardía (mm±SD)
PACLITAXEL	**TAXUS I**		6			
	Paclitaxel	31		13.6±11.8*	0	0.36±0.48*
	BMS	30		27.2±16.7	10	0.71±0.47
	TAXUS II		6			
	Paclitaxel-SR	131		26.8±12.8*	5.5*	0.31±0.38*
	BMS-SR	136		35.1±15.1	20.1	0.79±0.45
	Paclitaxel-MR	135		26.8±13.1*	8.6*	0.30±0.39*
	BMS-MR	137		37.1±17.8	23.8	0.77±0.50
	TAXUS IV		9			
	Paclitaxel	662		26.3±15.5*	7.9*	0.23±0.44*
	BMS	652		39.8±18.5	26.6	0.61±0.57
	TAXUS V		9			
	Paclitaxel-SR	586		13.1±12.0*	13.7*	0.49±0.61
	BMS	586		31.78±15.1	31.9	0.90±0.62
	TAXUS VI		9			
	Paclitaxel-MR	219		22.2±19.1*	9.1*	0.39±0.56*
	BMS	227		42.8±20.9	32.9	0.99±0.5
SIROLIMUS	**RAVEL**		6			
	Sirolimus	120		14.7±7.0*	0	-0.01±0.33*
	BMS	118		36.7±18.1	26.6	0.80±0.53
	SIRIUS		8			
	Sirolimus	533		23.6±16.4	8.9	0.24±0.47*
	BMS	525		43.2±22.4	36.3	0.81±0.67
	E-SIRIUS		8			
	Sirolimus	175		24.7±14.7*	5.9*	0.19±0.39*
	BMS	177		48.3±23.4	42.3	0.80±0.57
	C-SIRIUS		8			
	Sirolimus	50		20.5±10.3	2.3*	0.09±0.31*
	BMS	50		47.8±24.5	52.3	0.79±0.74

* **p<0.05** frente al control; **SR**: liberación lenta; **MR**: liberación moderada.

arteriales) frente a la ICP (ACTP simple, BMS y DES) con 6 estudios randomizados y 6055 pacientes encontró menor mortalidad, infarto y tasa de revascularización y mayor tasa de ictus en el grupo quirúrgico[88]. El estudio SYNTAX (randomizado con 1800 pacientes con enfermedad de tronco o multivaso de cirugía frente a ICP) mostró mejores resultados con la cirugía tras 1 y 5 años de seguimiento[89]. Sin embargo en los pacientes con anatomía coronaria menos compleja (evaluado por el score SYNTAX ≤22) la tasa de eventos fue similar en ambos grupos, mientras que con puntuaciones intermedias (23-32) y alta (>32) la cirugía fue superior. El estudio FREEDOM (randomizado con 1900 pacientes diabéticos y con enfermedad multivaso) también fue favorable a la cirugía en comparación a la ICP en términos de mortalidad y re-infarto, con mayores tasas de ictus[90]. Estas diferencias en los eventos puede deberse al hecho de que la revascularización completa es más frecuente en el grupo quirúrgico, probablemente atribuible a las oclusiones crónicas (y su relativa baja tasa de éxito). Tal y como se comentará posteriormente, la necesidad de operadores específicos de estas lesiones podrían ayudar a aumentar la revascularización completa en la enfermedad multivaso. Las recomendaciones actuales son que la cirugía es el tratamiento de elección para la enfermedad multivaso, principalmente en pacientes con anatomía coronaria extensa y compleja (guías). Sin embargo, existen ciertos subgrupos de pacientes

TABLA 2.
Estudios randomizados comparando stents farmacoactivos (paclitaxel o sirolimus) frente a stent convencional. Resultados de seguimiento clínico.

		Seguimiento Clínico						
		n	Tiempo (meses)	Muerte (%)	Infarto (%)	Nueva revascularización (%)	Cualquier evento (%)	Trombosis Stent (%)
PACLITAXEL	**TAXUS I**		24					
	Paclitaxel	31		0	0	3	3	0
	BMS	30		0	0	10	10	0
	TAXUS II		12					
	Paclitaxel-SR	131		0	2.3	10.1*	10.9*	0.7
	BMS-SR	136		1.5	5.1	15.9	22.0	0
	Paclitaxel-MR	135		0	3.7	6.9*	9.9*	0
	BMS-MR	137		0	5.2	19.1	21.4	0
	TAXUS IV		12					
	Paclitaxel	662		1.4	3.5	6.8*	10.6*	0.6
	BMS	652		1.2	4.6	16.7	19.8	0.8
	TAXUS V		9					
	Paclitaxel-SR	586		0.5	5.3	12.1*	15*	0.7
	BMS	586		0.9	4.6	17.3	21.2	0.7
	TAXUS VI		24					
	Paclitaxel-MR	219		0.5	8.8	13.9*	21.3	0.5
	BMS	227		1.4	6.8	21.9	25.1	0.9
SIROLIMUS	**RAVEL**		12					
	Sirolimus	120		1.7	3.3	0*	5.8*	0
	BMS	118		1.7	4.2	22.9	28.8	0
	SIRIUS		9					
	Sirolimus	533		0.9	2.8	3.8*	7.1*	0.4
	BMS	525		0.6	3.2	15.8	18.9	0.8
	E-SIRIUS		9					
	Sirolimus	175		1.1	4.6	4.0*	8.0*	1.1
	BMS	177		0.6	2.3	20.9	22.6	0
	C-SIRIUS		9					
	Sirolimus	50		0	2.0	4	4	2
	BMS	50		0	4.0	18	18	2

* $p<0.05$ frente al control; **SR:** liberación lenta; **MR:** liberación moderada.

que pueden beneficiarse más de un tratamiento percutáneo, y la individualización es trascendental en estos casos.

Tronco coronario

En los comienzos de la ACTP, el tronco coronario era un procedimiento muy atractivo por su fácil acceso con los rígidos catéteres iniciales. Sin embargo, rápidamente se observó que la reestenosis del tronco era un proceso con alta mortalidad y el procedimiento se limitó a aquellos casos con bypas permeable (o tronco protegido) o en pacientes con contraindicaciones para cirugía. Con la introducción de los stents y principalmente con los DES, volvió el interés a este tipo de angioplastia particular. Cabe destacar que existe una gran variabilidad entre países en cuanto a la angioplastia de tronco, como Japón y USA, con una alta y baja tasa de abordaje percutáneo, respectivamente. Sin embargo durante décadas la enfermedad del tronco ha sido principalmente una indicación quirúrgica, básicamente apoyada por los resultados del estudio CASS[91]. La afectación de la bifurcación y la enfermedad multivaso en el 80% de los casos suponía una ventaja de la cirugía frente al tratamiento percutáneo[92-93]. Sin embargo, los resultados más recientes, sugieren que la ICP proporciona resultados equivalentes a la cirugía. El estudio randomizado SYNTAX (cirugía frente

a ICP), incluyó un subgrupo de 705 pacientes con enfermedad principalmente de tronco distal. El objetivo primario (evento combinado de muerte, infarto, ictus y nueva revascularización) fue similar en ambos grupos (cirugía 13,7% frente a ICP 15,8%, p=0,44), con tasa de mortalidad e infarto similar a 5 años, y mayor tasa de ictus y menor tasa de nueva revascularización en el brazo de la cirugía[94]. Este, junto con otros estudios recientes, apoyan la nueva indicación de la ICP en el tronco en las guías Europeas (indicación IB y IIaB para enfermedad de tronco con score SYNTAX≤22 y 23-32, respectivamente)[95-96]. El estudio Excel (NCT01205776), cuyo periodo de reclutamiento ha finalizado, aportará más evidencia en este campo.

Bifurcaciones

Las bifurcaciones son anatómica y fisiológicamente lesiones complejas, con implicaciones técnicas considerables. La disección de la rama lateral o el desplazamiento de placa, pueden ocasionar complicaciones más frecuentemente que en ICP de lesiones simples. A lo largo de los años, varias técnicas (V-stent, T-stent, Cullotte, Crush, mini-Crush) han sido evaluadas sin diferencias clínicas con la técnica más simple "stent provisional" en la rama principal[97,98]. De hecho en algunas series, incluso la tasa de trombosis y reestenosis es menor con el abordaje de un solo stent, probablemente por la menor zona de solapamiento. En proceso de investigación se encuentran los stents dedicados para bifurcaciones[99].

Oclusiones crónicas

Uno de los escenarios más complejos y retos para el cardiólogo intervencionista actualmente son las oclusiones crónicas totales (CTO). La presencia de una CTO ha sido unas de las razones más frecuentes para enviar al paciente a una

TABLA 3.

Características de las diferentes generaciones de stents farmacoactivos.

	Stent	Compañía	Plataforma	Grosor struts (µm)	Polímero	Fármaco
Primera generación	Cypher	Cordis	Acero inoxidable	140	Permanente, 360 grados	Sirolimus
	Taxus Express	Boston Scientific	Acero inoxidable	132	Permanente	Paclitaxel
Segunda generación	Taxus Liberté	Boston Scientific	Acero inoxidable	96	Permanente	Paclitaxel
	Endeavor	Medtronic	Cromo-cobalto	91	Permanente, biocompatible (fosforilcolina)	Zotarólimus
	Xience V	Abbott Vascular	Cromo-cobalto	81	Permanente, biocompatible	Everólimus
	Xience Prime	Abbott Vascular	Cromo-cobalto	81	Permanente, biocompatible	Everólimus
Tercera generación	Promus Element	Boston Scientific	Cromo-Platino	81	Permanente	Everólimus
	Endeavor Resolute	Medtronic	Cromo-cobalto	91	Permanente biocompatible (Biolinx=polivinil pyrrolidon)	Zotarólimus
	Resolute Integrity	Medtronic	Cromo-cobalto	91	Permanente biocompatible (Biolinx)	Zotarólimus
	Biomatrix	Biosensors	Acero inoxidable	137	Biodegradable	Biolimus
	Nobori	Terumo	Acero inoxidable		Biodegradable	Biolimus
	Synergy	Boston Scientific	Cromo-Platino	74	Abluminal biodegradable	Everólimus
	Yukon	Translumina	Acero inoxidable	137	Ausente	Sirolimus+ probucol
	Biofreedom	Biosensors	Acero inoxidable	119	Ausente	Biolimus

TABLA 4.
Resultados de la TAVI en los principales registros nacionales y estudios randomizados.

Pais, Año[ref]	n	Prótesis n (%)	Acceso n (%)	Éxito (%)	Mortalidad 30 días (%)	Ictus (%)	Complicación Vascular (%)	Diálisis (%)	Marcapasos definitivo (%)	Insuf, Aórtica ≥mod, (%)	Supervivencia 1año (%)
Canadá, 2010[107]	339	CE: 57 (17) ES: 282 (83)	TF: 162 (48) TA: 177 (52)	93,3	G: 10,4 TF: 9,5 TA: 11,3	G: 2,3 TF: 3,0 TA: 1,7	G: 13,0 TF: 13,1 TA: 13,0	G: 2,6 TF: 1,8 TA: 3,4	G: 4,9 TF: 3,6 TA: 6,2	G: TF: TA:	G: 79 TF: 75 TA: 78
Partner B, 2010[115]	179	ES: 179 (100)	TF: 179 (100)	98,8	TF: 5,0	TF: 6,7	TF: 16,2	TF: 1,1	TF: 3,4	TF:	TF: 69,3
Partner A, 2011[116]	348	ES: 348 (100)	TF: 244 (70) TA: 104 (30)		G: 3,4 TF: 3,3 TA: 3,8	G: 4,6 TF: TA:	G: 11,0 TF: TA:	G: 2,9 TF: TA:	G: 3,8 TF: TA:	G: TF: TA:	G: 76 TF: 78 TA: 71
UK, 2011[108]	870	ES: 410 (48) CV: 452 (52)	TF: 599 (69) No-TF: 271 (31)	97,2	G: 7,1 TF: 5,5 No-TF: 10,7 ES: 8,5 CV: 5,8	G: 4,1 TF: 4,0 No-TF: 4,1 ES: 4,2 CV: 4,0	G: 6,3 TF: 8,4 No-TF: 1,9 ES: 6,3 CV: 6,2	ND	G: 16,3 ES: 7,4 CV: 24,4	G: 13,6 TF: 15,6 No-TF: 9,1 ES: 9,6 CV: 17,3	G: 79 TF: 81,5 No-TF: 72 ES: 79 CV: 78
Francia, 2012[109]	3195	ES: 2107 (65,9) CV:1043 (32,6)	TF: 2361 (73,9) TA: 567 (17,7) SC: 184 (5,6)	96,9	G: 9,7 TF: 8,5 TA: 13,9 SC: 10,1 ES: 9,6 CV: 9,4	G: 4,1 TF: 3,7 TA: 4,4 SC: 7,1 ES: 3,9 CV: 4,3	G: 4,7 TF: 5,5 TA: 1,9 SC: 4,3 ES: 2,7 CV: 4,5	ND	G: 15,9 TF: 15,2 TA: 13,6 SC: 25,5 ES: 11,5 CV: 24,2	G: 16,5 TF: 18,6 TA: 8,9 SC: 15,2 ES: 13,9 CV: 21,5	G: 76 TF: 78 TA: 68 SC: 75 ES: 76 CV: 76
Alemania, 2013[110]	1318	ES: 236 (17,9) CV: 1074 (81,5)	TF: 1160 (88) No-TF: 158 (12)	97,3	G: 8,0	G: 2,8	ND	ND	G: 34,4	G: 15,4	G: 80
Europa, 2013[112]	4571		TF: (74,2) TA: (16,4) Otros: (9,4)	96,5	G: 7,4 TF: 5,9 TA: 12,8 Otros: 9,7 ES: 7,9 CV: 6,7	G: 1,8 TF: 1,9 TA: 1,6 Otros: 1,4 ES: 1,7 CV: 2,1	G: 3,1 TF: 2,9 TA: 2,2 Otros: 5,1 ES: 3,3 CV: 2,8	G: 1,6 TF: 1,2 TA: 2,4 ES: 2,1 CV: 1,1	G: 13,2 TF: 15,5 TA: 4,5 Otros: 10,7 ES: 6,0 CV: 23,4	G: 7,7 ES: 6,1 CV: 9,9	ND
España, 2013[113]	1416	ES: 806 (56,9) CV: 610 (43,1)	TF: 1114 (78,6) TA: 302 (21,3)	93,5	G: 8,6 TF: 8,1 TA: 10,6 ES: 9,7 CV: 7,2	G: 2,6 TF: 3,0 TA: 1,3 ES: 2,1 CV: 3,3	G: 3,3 TF: 3,8 TA: 0,3 ES: 3,2 CV: 2,8	G: 0,6 TF: 0,6 TA: 0,7 ES: 0,7 CV: 0,5	G: 10,0 TF: 11,6 TA: 4,3 ES: 4,8 CV: 16,8	G: 5,9 TF: 6,0 TA: 5,6 ES: 4,7 CV: 7,5	G: 83 TF: 84 TA: 77 ES: 81 CV: 84
Source	2688	ES: 2688 (100)	TF: 1685 (62,7) TA: 894 (33,2) TAo/ SC: 109 (4,0)	ND	G: 6,9	G: 2,2	G: 11,0	ND	G: 5,7	ND	G: 80,5
Italia-TF, 2013[114]	1007	CV: 1007 (100)	TF: 901 (89,4) SC: 107 (10,6)	98,9	G: 6,5	G: 1,9	G: 4,7	ND	G: 12,8	G: 25,3	G: 89,9
Italia-TA 2013[130]	774	ES: 774 (100)	TA: 774 (100)	95,9	G: 9,9	G: 1,2	G: 1,2	ND	G: 5,4	G: 8,7	G: 81,7
Pivotal, 2014[117]	394	CV: 394 (100)	ND	99,0	G: 3,3	G: 4,9	G: 5,9	ND	G: 19,8	G: 9,0	G: 85,8

CE: Cribier Edwards; CV: Corevalve; **ES:** Edwards Sapien o Sapien XT; **G:** Global; **Mod:** moderada; **SC:** subclavia; **SXT:** Sapien XT; **TA:** transapical, **TAo:** transaórtico; **TF:** transfemoral;

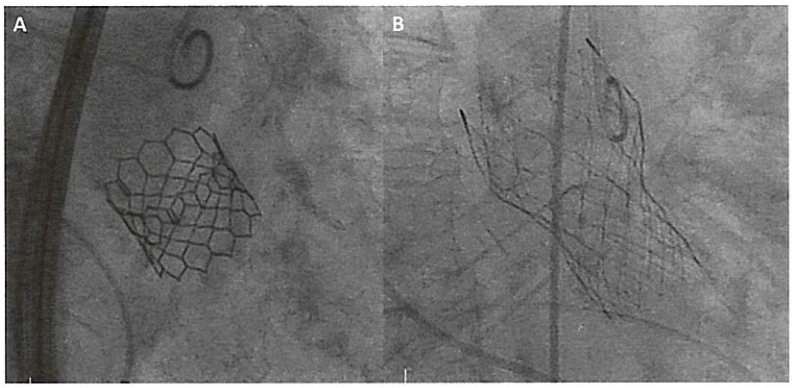


FIGURA 4.
Imágenes angiográficas de las válvulas de última generación: A) balón expandible (Edwards Sapien 3) y B) autoexpandible (Corevalve Evolut-R).

cirugía de bypass coronaria o tratamiento médico en enfermedad multi o monovaso, respectivamente. La causa más frecuente de fracaso es la incapacidad para cruzar la oclusión y llegar distalmente hasta la luz verdadera con la guía de angioplastia, seguida por la imposibilidad de avanzar el material de angioplastia (microcatéteres o balones). Las tasas de éxito en operadores no dedicados a CTO, generalmente son inferiores al 70%, sin haber mejorado significativamente a lo largo del tiempo[100-101]. Sin embargo, es uno de los campos dentro del intervencionismo coronario que más ha evolucionado en los últimos 5-8 años. Cabe destacar el grupo de intervencionistas japoneses que han desarrollado nuevas técnicas y materiales que han permitido alcanzar tasas de éxito de más del 90% en manos expertas. Posteriormente, grupos europeos y americanos especializados en este tipo de intervención también han adoptado estas técnicas alcanzando resultados similares. Entre ellas cabe destacar el uso de doble catéter para inyección contralateral, guías de angioplastia específicas para CTO, técnicas de anclaje con balón, técnica de guías paralelas, disección subintimal y reentrada, o abordaje retrógrado a través de colaterales homo y heterocoronarias.

La tasa de complicaciones también es ligeramente superior que en otras intervenciones coronarias percutáneas (infarto peri-procedimiento, necesidad de cirugía, perforación o taponamiento) aunque en la era actual no superan el 2% en grupos de expertos. Además, la tasa de nueva revascularización inicial con BMS, se redujo drásticamente con la introducción de los DES, siendo una de las lesiones que más se benefician de la implantación de un DES [102]. Actualmente se considera razonable que operadores no dedicados a CTO realicen al menos un intento de una CTO si las características angiográficas son favorables (J-CTO score ≤1)[103,104] y se deriven las lesiones más complejas a centros u operadores dedicados (con al menos más de 50 intervenciones en CTO al año), donde la tasa de éxito supera el 90%.

Intervencionismo estructural

En la actualidad, el intervencionismo estructural es uno de los campos de la cardiología intervencionista con más interés y desarrollo tecnológico. Su patología es muy variada y existen ciertas técnicas percutáneas para los diferentes escenarios, más o menos desarrolladas. Aunque se escapa de esta revisión hacer una descripción detallada de cada una de las técnicas y sus indicaciones, sí que resaltaremos las que consideramos que tienen mayor importancia actualmente y potencial futuro.

Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica (TAVI)

Desde el primer implante en Francia en el 2002, la TAVI ha revolucionado el abordaje de la enfermedad valvular aórtica y se espera que lo haga en la mitral. El creciente número de implantes (más de 125000) y la gran solidez científica de las publicaciones han conseguido que la TAVI se establezca como un tratamiento curativo y alternativo a la cirugía en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática de alto y prohibitivo riesgo quirúrgico[105-106].

Inicialmente la TAVI se desarrolló como una opción para pacientes inoperables y como una alternativa menos invasiva. Las dos prótesis percutáneas con las que se ha construido la base de la experiencia clínica hasta el momento son la válvula balón expandible Edwards (Edwards Lifesciences Corp.) y la autoexpandible Corevalve (Medtronic, Inc.) (***Figura 4***). En los últimos años se han realizado una gran cantidad de estudios observacionales y registros multicéntricos, principalmente en Europa y Canadá[107,108,109,110,111,112,113,114]. Los resultados más destacados de estos estudios se resumen en la tabla 4. La tasa de éxito del procedimiento fue sistemáticamente superior al 90%, con una mortalidad a 1 y 12 meses de ~9% y ~20%, respectivamente. Aparte de estos estudios, las indicaciones actuales de las guías vienen apoyadas por tres estudios randomizados, realizados con estas dos válvulas. La cohorte B del estudio PARTNER, la TAVI mostró mejor supervivencia al año (y mantenida hasta los 5 años) frente al tratamiento médico incluyendo la valvuloplastia con balón [115]. Posteriormente se publicaron los datos de la cohorte A, que comparó la TAVI a la cirugía convencional en pacientes de alto riesgo con similares cifras de mortalidad en ambos grupos[116]. Finalmente el estudio PIVOTAL mostró una reducción de la mortalidad del 5% al año a

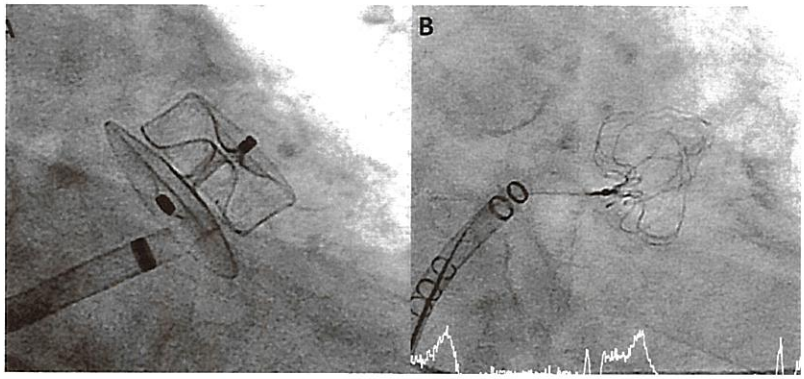


FIGURA 5.
Imágenes angiográficas de los dispositivos de cierre de orejuela: A) Amulet (St Jude Medical) y B) Watchman (Boston Scientific).

favor de la TAVI frente a la cirugía[117]. La TAVI tiene una recomendación I-B para pacientes de riesgo quirúrgico prohibitivo con una esperanza de vida >1 año, y IIa-B como alternativa a la cirugía en alto riesgo quirúrgico[105-106], siendo previamente discutido por el *Heart Team* (I-C). A parte del riesgo quirúrgico de las scores (EuroScore logístico o STS score), se deben tener en cuenta otros aspectos como la fragilidad, capacidad funcional, calidad de vida o estado cognitivo. La tendencia actual es a incluir a pacientes de "no tan alto" riesgo quirúrgico, o incluso a pacientes de moderado riesgo.

Cierre de Comunicación interauricular

La CIA representa el 10% de los defectos congénitos y en función de la ubicación del defecto septal se puede dividir en 4 tipos: ostium primun (defecto adyacente a las válvulas atrio-ventriculares), seno venoso superior o inferior (situadas en la unión de la vena cava superior o inferior y que frecuentemente se asocian a anomalías del drenaje venoso, seno coronario y ostium secundum (ausencia total o parcial de la fosa oval y suponen el 80% de las CIA). Éstas últimas son las únicas susceptibles de un tratamiento percutáneo. Con la mejoría del diseño y la miniaturización de los dispositivos las tasas de éxito actuales son >95%, con una tasa de complicaciones y estancia hospitalarias menores a la cirugía[118]. Las indicaciones para el cierre de CIA incluyen aquellos pacientes sintomáticos, y si el paciente está asintomático cuando el ventrículo derecho está dilatado (diámetro telediastólico >30mm), si el shunt izquierda derecha es considerable (Qp/Qs>1,5), para prevenir embolias paradójicas en pacientes de alto riesgo o en pacientes con platipnea-ortodeoxia. Las complicaciones del cierre de CIA incluyen arritmias auriculares (1-4%), embolización (1-2%), formación de trombo (<2%), taponamiento (<1%), alergia al material del dispositivo (<2%) y la menos frecuente pero más temida la erosión (0.1-0.3%)[119]. Estudios retrospectivos indican que una sobredimensión del dispositivo y la ausencia de borde aórtico son los predictores más importantes de esta complicación[120].

Cierre de Orejuela

La fibrilación auricular de origen no valvular es la arritmia más frecuente (1-2% en >60 años y 10% >80 años) y a pesar de las nuevas terapias de anticoagulación hay un porcentaje no despreciable de pacientes, que o bien sufren hemorragias mayores (~3%) y menores (15%) o tienen una contraindicación para la toma de anticoagulación crónica[121-122]. Para estos pacientes existe una solución mecánica como es el cierre de orejuela izquierda, dado que el 90% de los trombos se forman en esta estructura. Los dos dispositivos endovasculares más usados son el ACP o su versión más moderna Amulet (St. Jude Medical) y el Watchman (Boston Scientific), (***Figura 5***) aunque hay otros muchos en periodo de investigación o primeras experiencias en humanos. Aunque el diseño de los dispositivos es diferente, ambos precisan realizar un acceso venoso femoral y acceder a la aurícula izquierda a través de la punción transeptal, y ser liberados en la orejuela. De manera percutánea pero con un procedimiento diferente por acceso doble (pericárdico y venoso) se puede también ligar la orejuela con un lazo o sistema Lariat (SentreHeart)[123]. Existen varios estudios observacionales que demuestran la eficacia y seguridad de esta técnica[124]. Además el estudio de efectividad randomizado **PROTECT AF** comparó la eficacia de la warfarina con el cierre de la orejuela con el dispositivo Watchman que mostró ser al menos no inferior a la warfarina en cuanto a eventos embólicos y superior en reducción de hemorragias intracraneales y mortalidad global y cardiovascular a largo plazo[125].

FUTURO

La cardiología intervencionista ha sufrido grandes cambios y avances desde la realización de la primera angioplastia coronaria con balón. Probablemente ha sido una de las especialidades médicas con los mayores desarrollos tecnológicos y científicos de las últimas décadas. Analizando numéricamente la tendencia de lo ocurrido en estos años, nos atrevemos a especular sobre lo que ocurrirá en el futuro. La revascularización coronaria sufrió un cambio importante tras la introducción de los stents, y la cirugía vio un descenso progresivo de las intervenciones a favor de la ICP. Actualmente la cirugía queda limitada a pacientes con enfer-

medad coronaria compleja y es posible que en el futuro se reduzcan aún más sus indicaciones. El desarrollo de stents farmacoactivos de última generación y la alta tasa de éxito para tratar CTO en manos de operadores dedicados hacen la opción percutánea muy atractiva incluso para la enfermedad multivaso y el tronco no protegido. El concepto del stent bioabsorbible aporta numerosas ventajas teóricas. Conceptualmente tratar la pared del vaso con un material que desaparece tras 18-24 meses, restaurando la arquitectura del vaso y su respuesta vasomotora es muy atractivo, especialmente para pacientes jóvenes. Los **stents bioabsorbibles** (llamados stents de cuarta generación) previenen las complicaciones inmediatas de la ACTP como cualquier otro stent, pero elimina el riesgo de trombosis muy tardía al dejar indemne la pared vascular y mantener las posibilidades de una futura revascularización (tanto quirúrgica como percutánea). Actualmente el stent Absorb (Abbott Vascular), es el único comercializado en Europa desde el 2011 y acumula la mayor evidencia científica[126]. Sin embargo, la tasa de ICP no ha aumentado en los últimos años, probablemente debido a la mejoría del tratamiento médico, la prevención secundaria y la disminución de la tasa de reestenosis. Además el tratamiento de la enfermedad coronaria estable se ha visto desplazada por el aumento en las indicaciones del SCA. En este sentido queda mucho margen de mejora en los resultados de los pacientes con infarto agudo de miocardio, tratamiento de la embolización distal, formación de trombo, terapias de reperfusión, placa vulnerable y microcirculación coronaria. Probablemente en un futuro cercano veremos nuevos dispositivos y técnicas que ayuden a obtener mejores resultados en estos pacientes. Sin embargo, en un futuro más lejano quizá consigamos tratar la aterosclerosis coronaria de forma precoz sin la necesidad de dispositivos o terapias invasivas.

En contraste con la estabilización (o incluso reducción) del intervencionismo coronario, la cardiopatía estructural es el área de la cardiología intervencionista que probablemente más aumente en los próximos años. La incidencia de la enfermedad valvular aórtica se incrementa con la edad y el desarrollo de la válvula por catéter ha revolucionado su tratamiento. La llegada de nuevos tipos de válvulas aórticas percutánea con ciertas características ventajosas (válvulas reposicionables o mecanismos anti-leak) y el perfeccionamiento de la técnica supondrán una mejoría de los resultados y su expansión a pacientes más jóvenes y de menor riesgo. Destacar que existen dos estudios randomizados (**PARTNER 2** y **SURTAVI**) en marcha para pacientes de riesgo moderado (STS score 3-8) con estenosis aórtica moderada y que aportarán nuevas evidencias próximamente. La aplicación de la técnica para la insuficiencia aórtica pura ya ha sido probada pero dispositivos específicos se encuentran todavía en desarrollo. El intervencionismo sobre la patología mitral no tan desarrollado como el aórtico, concentra su evidencia científica más sólida principalmente con el dispositivo Mitraclip (Abbott Vascular)[127]. La utilización actual es en pacientes con insuficiencia mitral (principalmente funcional) de alto o prohibitivo riesgo quirúrgico, aunque en centros muy experimentados se están expandiendo las indicaciones[128]. Sin embargo, las primeras experiencias con válvulas percutáneas en válvula nativa han sido prometedoras y sin lugar a duda, veremos un gran desarrollo tecnológico en este campo[129].

La práctica del cardiólogo intervencionista será diferente en la próxima década, con el intervencionismo coronario de forma predominante, pero desarrollará nuevas aptitudes en el campo del intervencionismo estructural. Existirán laboratorios básicos de hemodinámica para angioplastia coronaria, pero será necesaria la super-especialización para el intervencionismo más complejo (tanto coronario como estructural). El cambio es la única constante, pero en el caso de la cardiología intervencionista, para mejor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. Am Heart J **1995**; 129: 146-72.
2. Forssmann W. Die Sondierung des Rechten Herzens. Klin Wochenschr **1929**; 8: 2085-87.
3. Cournand AF, Ranges HS. Catheterization of the right auricle in man. Proc Soc Exp Biol Med **1941**; 46: 462-6.
4. Richards DW. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions. Fed Proc **1945**; 4: 215-20.
5. Dotter CT, Frische LH. Visualization of the coronary circulation by occlusion aortography: a practical method. Radiology **1958**; 71: 502-24.
6. Cheng TO. First selective coronary angiogram. Circulation **2003**; 107: E42.
7. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. Radiology **1967**; 89: 815-24
8. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, et al. Direct myocardial revascularization by saphenous vein graft. Present operative technique and indications. The Annals of thoracic surgery **1970**; 10: 97-111.
9. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. Circulation **1964**; 30: 654-70.
10. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet **1978**; 1: 263.
11. Cohen LS. Percutaneous Transluminal Coronary AngioplastyN Engl J Med **1979**; 301: 1344-5.
12. King SB 3rd, Schlumpf M. Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. J Am Coll Cardiol **1993**; 22: 353-60.
13. Simpson JB, Baim DS, Robert EW, et al. A new catheter system for coronary angioplasty. Am J Cardiol **1982**; 49: 1216-22.
14. Kaltenbach M. The long wire technique--a new technique for steerable balloon catheter dilatation of coronary artery stenoses. Eur Heart J **1984**; 5: 1004-9.
15. Bonzel T, Wollschlager H, Kasper W, et al. The sliding rail system (monorail): description of a new technique for intravascular instrumentation and its application to coronary angioplasty. Zeitschrift fur Kardiologie **1987**; 76 (Suppl 6): 119-22
16. Gruntzig A. Clinical experience: Zurich, Switzerland. In: NationalInstitutes of Health. Proceedings of the Workshop on PercutaneousTransluminal Coronary Angioplasty. Bethesda, Md. National Institutes ofHealth: **1980**: 9-13. NIH Publication No. 80-2030
17. Vlietstra RE, Holmes DR Jr, Smith HC, et al.Percutaneous transluminal coronary angioplasty: initial Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc **1981**; 56: 287.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. Proceedings of the Workshopon Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Bethesda, MD: National Institutes of Health; **1980**: NIH Publication No. 80-2030.

19. Holmes DR Jr, Holubkov R, Vlietstra RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. J Am Coll Cardiol **1988**; 12: 1149-55.
20. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis afterpercutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol **1984**; 53: 77C-81C.
21. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneoustransluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow up of229 patients. J Am Coll Cardiol **1988**; 12: 616-23.
22. Roguin A. Stent: the man and word behind the coronary metal prosthesis. Circulation Cardiovascular interventions **2011**; 4: 206-9.
23. Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux **1987**; 80: 1311-2.
24. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. New Engl J Med **1987**; 316: 701-6.
25. Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, et al. Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study. Surgery **1986**; 99: 199-205.
26. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, et al. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. Circulation **1987**; 76: 450-7.
27. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. Circulation **1991**; 83: 148-61.
28. Roubin GS, Robinson KA, King SB, et al. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. Circulation **1987**; 76: 891-7.
29. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation **1992**; 85: 916-27.
30. Rubio-Alvarez V, Limon R, Soni J. Intracardiac valvulotomy by means of a catheter. Arch Inst Cardiol Mex **1953**: 23: 183-92.
31. Semb BKH, Tijonneland S, Stake G. Balloon valvulotomy of congenital pulmonary valve stenosis with tricuspid valve insufficiency. Cardiovasc Intervent Radiol **1979**; 2: 239-41.
32. Kan JS, White RI, Mitchell SE et al. Percutaneous balloon valvuloplasty: a method for treating congenital pulmonary valve stenosis. N Engl J Med **1982**; 307: 540-2.
33. Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE et al. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. Circulation **1984**; 69: 554-60.
34. Inoue K, Owaki T, Nakamura T et al. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. J Thorac Cardiovasc Surg **1984**; 87: 394-402.
35. Turi ZG, Reyes VP, Raju BS et al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis: a prospective, randomized trial. Circulation **1991**; 83: 1179-85.
36. Arora R, Nair M, Kalra GS et al. Immediate and long-term results of balloon and surgical closed mitral valvotomy: a randomized comparative study. Am Heart J **1993**; 125: 1091-4.
37. Liu TJ, Lai HC, Lee WL et al. Percutaneous balloon commissurotomy reduces incidence of ischemic cerebral stroke in patients with symptomatic rheumatic mitral stenosis. Int J Cardiol **2008**; 123: 189-90.
38. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J **1988**; 60: 299-308.
39. Cribier A, Souudi N, Berland J et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? Lancet **1986**; 1: 63.
40. Cribier A, Savin T, Berland J. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases. J Am Coll Cardiol **1987**; 9: 381-386.
41. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI balloon valvuloplasty registry. Circulation **1991**; 84: 2383-97.
42. Ferguson JJ, Garza RA. Efficacy of multiple balloon valvuloplasty procedures. J Am Coll Cardiol **1991**; 17: 1430-5.
43. King, T. D., Thompson, S. L., Steiner, C. & Mills, N. L. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. JAMA **1976**; 235: 2506-9.
44. Sharafuddin MJA, Gu X, Titus J et al. Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitilol prosthesis in swine model. Circulation **1997**; 95: 2162-8.
45. Berger F, Ewert P, Bjornstad PG, et al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer septal occluder. Cardiol Young **1999**; 9: 468-73.
46. Lock JE, Block PC, McKay RG, et al. Transcatheter closure of ventricular septal defects. Circulation **1988**; 78: 361-368.
47. Thanopoulos BD, Tsaousis GS, Konstadopoulou GN et al. Transcatheter closure of muscular ventricular septal defects with the Amplatzer ventricular septal defect occluder: initial clinical applications in children. J Am Coll Cardiol **1999**; 33: 1395-9.
48. Hijazi ZM, Hakim F, Al-Fadley F, et al. Transcatheter closure of single muscular ventricular septal defects using the Amplatzer muscular VSD occluder: initial results and technical considerations. Cathet Cardiovasc Interv **2000**; 49: 167-72.
49. Hourihan M, Perry SB, Mandell VS, et al. Transcatheter umbrella closure of valvular and paravalvular leaks. J Am Coll Cardiol **1992**; 20: 1371-7.
50. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. Circulation **2002**; 105: 1887-9.
51. Fischman DL, Leon MB, Baim DC, et al. The Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stentplacement and balloon angioplasty in the treatment of coronary arterydisease. N Engl J Med **1994**; 331: 495-501.
52. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al; The Benestent Study Group. A comparison of balloon expandable stentimplantation with balloon angioplasty in patients with coronary arterydisease. N Engl J Med **1994**; 331: 489-95.
53. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. J Am Coll Cardiol **1996**; 27: 255-61.
54. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. N Engl J Med **1997**; 336: 817-22.
55. Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. Circulation **2000**; 102: 1364-8.
56. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. N Engl J Med **1991**; 324: 13-7.
57. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation **1995**; 91: 1676-88.
58. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med **1996**; 334: 1084-9.
59. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA **2002**; 288: 2411-20.
60. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis—predictors, treatment andprevention. Eur Heart J **2000**; 21: 1739-49.
61. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al, on behalf of The M-heart investigators. Restenosis aftercoronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variablesto restenosis. The M-heart investigators. J Am Coll Cardiol **1991**; 18: 647-56.
62. Moliterno DJ. Healing Achilles–sirolimus versus paclitaxel. N Engl J Med **2005**; 353: 724-7.
63. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated Stents for the Prevention of Restenosis: Part II. Circulation **2002**; 106: 2859-66.
64. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation **2003**; 107: 38-42.

65. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. JAMA **2005**; 294: 1215-23.
66. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 360: 1946-59.
67. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. J Am Coll Cardiol **2007**; 49: 1676-83.
68. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med **2002**; 346: 1773-80.
69. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med **2003**; 349: 1315-23.
70. Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. J Am Coll Cardiol **2009**; 53: 1488-97.
71. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. Circulation **2005**; 112: 2175-83.
72. Jeremias A, Kirtane A. Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Ann Intern Med **2008**; 148: 234-38.
73. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. J Am Coll Cardiol **2010**; 56: S1-S42.
74. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. Circulation **2007**; 115: 1440-55.
75. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med **2007**; 356: 1009-19.
76. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. Circulation 2007; 115: 1433-9.
77. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis: Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos). J Am Coll Cardiol **2008**; 51: 986-90.
78. Ting HH, Yang EH, Rihal CS. Narrative review: reperfusion strategies for ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med **2006**; 145: 610-7.
79. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC / EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularizationof the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. **2014**; 35: 2541-619.
80. Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, et al. Long-term outcome of drug-eluting stents compared with bare metal stents in st-segment elevation myocardial infarction: Results of the paclitaxel- or sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial. Circulation **2009**; 120: 964-72.
81. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med **2009**; 360: 1946-59.
82. Violini R, Musto C, De Felice F, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with st-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 810-4.
83. Shishehbor MH, Amini R, Oliveria LP, et al. Comparison of drug-eluting stents versus bare-metal stents for treating ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv **2008**; 1: 227-32.
84. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. Lancet **2008**; 371: 1915-20.
85. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. J Am Coll Cardiol **2009**; 53: 309-15.
86. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med **2013**; 369: 1587-97.
87. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet **2009**; 373: 1190-7.
88. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: Meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. JAMA **2014**; 174: 223-30.
89. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med **2009**; 360: 961-72.
90. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med **2012**; 367: 2375-84.
91. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet **1994**; 344: 563-70.
92. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. J Am Coll Cardiol **2008**; 51: 885-92.
93. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, et al. Paclitaxel vs. sirolimus eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. J Am Coll Cardiol **2009**; 53: 1760-8.
94. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation **2010**; 121: 2645-53.
95. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents vs. bypass surgery for left main coronary artery disease. N Engl J Med **2011**; 364: 1718-27.
96. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. J Am Coll Cardiol **2011**; 58: 1426-43.
97. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the cactus (coronary bifurcations: application of the crushing technique using sirolimus eluting stents) study. Circulation **2009**; 119: 71-8.
98. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, et al. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic bifurcation study and the British bifurcation coronary study. Circ Cardiovasc Interv **2011**; 4: 57-64.
99. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. J Am Coll Cardiol **2010**; 56 (Suppl): S43-S78.
100. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. J Am Coll Cardiol **2007**; 49: 1611-8.
101. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. J Am Coll Cardiol **2012**; 59: 991-7.
102. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 1854-66.
103. Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. J-CTO Registry Investigators. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. JACC Cardiovasc Interv **2011**; 4: 213-21.

104. Nombela-Franco L, Urena M, Jerez-Valero M, et al. Validation of the J-chronic total occlusion score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. Circ Cardiovasc Interv **2013**; 6: 635-43.
105. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J **2012**; 33: 2451-96.
106. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA / ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol **2014**; 63: 2438-88.
107. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 1080-90.
108. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVR (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. J Am Coll Cardiol **2011**; 58: 2130-8.
109. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al.; FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high risk patients. N Engl J Med **2012**; 366: 1705-15.
110. Zahn R, Gerckens U, Linke A, et al.; German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. Am J Cardiol **2013**; 112: 272-9.
111. D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, et al.Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation. Ann Thorac Surg **2013**; 96: 830-835.
112. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, et al.; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry (TCVT) Investigators of the EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. EuroIntervention **2013**; 8: 1362-71.
113. Sabaté M, Canovas S, García E, et al.; colaboradores del Grupo Nacional TAVI. In hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010-2011. Rev Esp Cardiol **2013**; 66: 949-58.
114. Bedogni F, Latib A, De Marco F, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve revalving system: a multicenter registry. Circulation **2013**; 128: 2145-53.
115. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med **2011**; 364: 2187-98.
116. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med **2010**; 363: 1597-607.
117. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. The US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter Aortic-valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. N Engl J Med **2014**; 370: 1790-8.
118. Kotowycz MA, Therrien J, Ionescu-Ittu R, et al. Long-term outcomes after surgical versus transcatheter closure of atrial septal defects in adults. JACC Cardiovasc Interv **2013**; 6: 497-503.
119. Spence MS, Qureshi SA. Complications of transcatheter closure of atrial septal defects. Heart **2005**; 91: 1512-4.
120. Crawford GB, Brindis RG, Krucoff MW, et al. Percutaneous atrial septal occluder devices and cardiac erosion: a review of the literature. Catheter Cardiovasc Interv **2012;** 80: 157-67.
121. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention. The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA **2001**; 285: 2370-5.
122. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med **2011**; 365: 883-91.
123. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early Safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the US Transcatheter LAA ligation consortium. J Am Coll Cardiol **2014**; 64: 565-72.
124. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. JACC Cardiovasc Interv **2014**; 7: 296-304.
125. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA **2014**; 312: 1988-98.
126. Patel N, Banning AP. Bioabsorbable scaffolds for the treatment of obstructive coronary artery disease: the next revolution in coronary intervention?. Heart **2013**; 99: 1236-43.
127. Nombela-Franco L, Urena M, Ribeiro HB, et al. Advances in percutaneous treatment of mitral regurgitation. Rev Esp Cardiol **2013**; 66: 566-82.
128. Estévez-Loureiro R, Franzen O, Winter R, et al. Echocardiographic and clinical outcomes of central versus noncentral percutaneous edge-to-edge repair of degenerative mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol **2013**; 62: 2370-7.
129. Cheung A, Webb J, Verheye S, et al. Short-term results of transapical transcatheter mitral valve implantation for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol **2014**; 64: 1814-9.
130. D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, et al.Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation. Ann Thorac Surg **2013**; 96: 830-5.

Artículo de Revisión

Cirugía Cardiovascular, pasado, presente y futuro

Cardiovascular Surgery, past, present and future

Carlos A. Mestres[1], Alberto Domenech[2]

[1] *Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, España*
Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos

[2] *Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

INTRODUCCIÓN

La Cirugía Cardiovascular es una especialidad madura que se ha desarrollado en las seis últimas décadas sufriendo cambios profundos en respuesta a las necesidades de cada etapa histórica. Su desarrollo se produjo en estrecha relación con la Cirugía Torácica por razones anatómicas obvias y ambas nacieron de la actividad quirúrgica general, no especializada según los conceptos al uso en la actualidad. La investigación en la Historia de la Cirugía nos llevará a diversas citas con impacto diferente desde el punto de vista historiográfico, pero útiles a la hora de entender el progreso de la Medicina y de la Cirugía. Encontramos referentes acerca de actividades con cierto atisbo de especialización ya en el siglo XV[1]. La Cirugía Torácica precedió a la Cirugía Cardiovascular, que despegó de forma definitiva como entidad independiente en cuanto se accedió al avance tecnológico que permitió el acceso al interior de las cavidades cardiacas para la corrección de cardiopatías congénitas[2]. Las experiencias de Lillehei y asociados en la corrección de defectos congénitos del corazón posibilitaron el desarrollo de una rama de la Cirugía que nació de los esfuerzos de laboratorio y clínicos en hacer posible una instrumentación que permitiese derivar la circulación de la sangre[3-4]. Los nombres de Gibbon y Dennis y sus respectivos colaboradores, han quedado en los anales como predecesores de una evolución tecnológica basada en un profundo conocimiento de la fisiología cardiovascular[5-7].

Las contribuciones a la Cirugía en general y a la Cirugía Torácica y Cardiovascular en Latinoamérica han sido significativas, con apreciable documentación en la literatura. En los que respecta a la Argentina haya que citar dos nombres, quizás por el impacto internacional que sus prácticas alcanzaron y el legado de las mismas. Son Enrique Finocchieto y Rene Favaloro[8-9]. Su actividad como inventores, científicos y clínicos ha dejado huella indeleble.

LA TERMINOLOGÍA

Antes de proseguir, es necesario hacer hincapié en los problemas derivados de la terminología como consecuencia del desarrollo de la Cirugía y de sus ramas. La Cirugía Torácica y la Cirugía Cardiovascular han sufrido, como ya conocemos, profundas transformaciones a lo largo del tiempo. En la actualidad, en muchos países se consideran especialidades diferentes la Cirugía Cardiaca, la Cirugía Torácica y la Angiología y Cirugía Vascular. ¿Es ello importante? Es posible, depende de con quien uno hable o se relacione. No obstante, el mensaje es el mismo, la cirugía intratorácica y del aparato circulatorio, con independencia de la definición, cambiante y acorde al lugar y tradición tiene una solidez conceptual establecida y los programas de entrenamiento están bien estructurados para ofrecer una formación completa al cirujano. Los programas definen los conceptos, contenidos y formación práctica necesaria para una acreditación oficial. En la Argentina la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria del Ministerio de Educación Nacional (CONEAU), tiene competencia sobre las residencias universitarias y el Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares (CACCV) inscripto como entidad evaluadora de las residencias en Cirugía Cardiovascular, Cirugía Vascular periférica y Cirugía Cardiaca Pediátrica en el Ministerio de la Salud, brinda títulos de Especialista en Cirugía Cardiovascular y actúa sobre las recertificaciones[10-11]. En España, el programa docente está regulado por la Comisión Nacional de la Especialidad de Cirugía Cardiovascular, órgano consultivo del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, la cual se creó como consecuencia de la publicación del Real Decreto 206/1978 (ref. BOE-A-1978-22162), y que tiene como misión velar por la formación de los médicos residentes de esta especialidad[12]. La Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular (SECTCV), como sociedad científica, asume la realidad de

Autor para correspondencia: **Dr. Carlos-A. Mestres.** Heart and Vascular Institute. Cleveland Clinic Abu Dhabi. Abu Dhabi Global Market Square. Al Maryah Island. Abu Dhabi (UAE). *e-mail:* MestreC@ClevelandClinicAbuDhabi.ae

la Especialidad y sus contenidos como señas de identidad inalienables[13]. Otro ejemplo de solidez programática es el de la *American Association of Thoracic Surgery* (AATS), cuya misión básica es promover una práctica segura, eficaz y ética, manteniendo elevados estándares de educación, entrenamiento y conocimiento a través de la certificación de los profesionales[14]. En el espacio europeo, el *European Board of Thoracic and Cardiovascular Surgeons* (EBTCS), en fase de consolidación, asume la creación de estándares elevados comunes de la Cirugía Torácica y Cardiovascular en Europa[15].

EL PASADO

El Pasado, por definición, es conocido, o por lo menos, debería serlo. Eso no ocurre siempre en tanto en cuanto la tendencia natural del ser humano es al olvido, en especial cuando los hechos no fueron favorables o tuvieron impacto negativo. El Pasado está escrito y en los archivos consta el conocimiento adquirido, las situaciones que propiciaron la experimentación y la práctica y la forma de transferir el conocimiento. Las condiciones que rodearon al desarrollo de la Cirugía Cardiovascular y en especial en lo que hace referencia a la Cirugía Cardiaca, derivan de los cambios globales sufridos en la primera mitad del siglo XX, cuando existían dificultades apreciables para la generación y la transferencia del conocimiento. Las dificultades de la evolución histórica en el desarrollo de la oxigenación extracorpórea, las primeras intervenciones para la corrección de defectos congénitos como la persistencia del canal arterial o la coartación de la aorta, como ejemplos de actuaciones pioneras en nuestro campo de actuación, fueron definidas por Turina en una elegante presentación[16].

La circulación extracorpórea (CEC) fue el avance tecnológico más importante que propició el desarrollo de la Cirugía Cardiovascular. Un ejemplo de innovación como los que hoy día apreciamos con frecuencia. Después de la heroica y monumental contribución de Gibbon se abrió una época de rápido desarrollo por lo innovativo de la tecnología aplicada y en diversos ambientes y escuelas se sucedieron experiencias clínicas que derivaron en resultados positivos para la comunidad al permitir la corrección de defectos intra- y extracardiacos, impensables por la complejidad y dificultad de acceso al corazón[6]. Las contribuciones de múltiples equipos que ya son parte de la historia, permitieron la corrección de las cardiopatías congénitas a través del conocimiento profundo de la fisiología cardiovascular y el tratamiento de la siempre compleja patología de la aorta[17-24]. Las referencias bibliográficas acerca de los inicios de la Cirugía Cardiovascular son muy numerosas y es imposible ofrecer todas ellas al lector. Las limitaciones de espacio son obvias y ello implica, con toda probabilidad, no citar a todos los que merecen ser citados.

La CEC permitió el tratamiento quirúrgico de las valvulopatías, ya que la cirugía llamada cerrada demostró sus limitaciones, estando mayoritariamente restringida a la valvulotomía mitral transauricular o transventricular desde principios del siglo XX[25-26]. Así pues, la tecnología facilitó el avance en el tratamiento de los grandes grupos de enfermedades cardiacas, las cardiopatías congénitas, la cardiopatía valvular y la cardiopatía isquémica. En el caso de la cardiopatía valvular, el gran salto adelante tuvo lugar cuando se pudo substituir una válvula cardiaca bajo visión directa. Las referencias iniciales sobre la sustitución de las válvulas mitral y aórtica representaron, asimismo, un importante avance tecnológico debido al espíritu innovador de cirujanos e ingenieros. Desde los primeros implantes de prótesis con mecanismo oclusor de bola, de homoinjertos valvulares o de válvulas de tejido heterólogo hasta los modelos actuales de prótesis mecánicas o biológicas de diversos perfiles, materiales y modos de implante, el desarrollo tecnológico ha permitido la evaluación *in vitro*, en el laboratorio con modelos animales y en clínica humana, de multitud de substitutos con diversos mecanismos oclusores, predominando ahora el mecanismo de doble valva en las prótesis mecánicas, y el tejido porcino y el pericardio bovino en lo relacionado con las válvulas heterólogas[27-33].

Si bien la innovación permitió el avance tecnológico de la época y la consolidación de la cirugía del corazón, la eclosión definitiva la favoreció el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía isquémica en forma de la cirugía directa de las arterias coronarias. Dos hechos fundamentales están en la base de lo ocurrido. En primer lugar el desarrollo de las suturas vasculares a lo largo del siglo XX desde la aportación del Premio Nobel Alexis Carrel; ello derivó en la reproducibilidad de la sutura vascular para la solución de problemas arteriales y venosos en cualquier territorio, incluyendo las arterias coronarias[34]. Y en segundo lugar, la cateterización directa de las arterias coronarias por Sones y Shirey, que permitió el diagnóstico angiográfico de la cardiopatía isquémica[35]. A partir de entonces, las series iniciales de revascularización miocárdica con vena safena autóloga o arteria mamaria interna se desarrollaron con rapidez y la cirugía directa de las arterias coronarias pasó a representar la proporción más importante de la actividad quirúrgica gracias a los esfuerzos pioneros de Favaloro, Dietrich y Green entre muchos otros[36-39]. La historia nos ha confirmado la cirugía coronaria como uno de los avances más importantes de la cirugía y con mayor beneficio sobre la comunidad. Es en este campo también donde la ciencia, el desarrollo tecnológico y la revascularización han destacado como pilares fundamentales en el tratamiento de una enfermedad. La valoración en conjunto de estos factores fue realizada por Loop en una revisión de conjunto magistral y la evaluación de los resultados y el conocimiento acumulado a lo largo del tiempo confirmó que la cirugía coronaria ha representado en el tiempo uno de los procedimientos quirúrgicos más positivos en la historia de la medicina[40-41]. El exitoso advenimiento de la dilatación coronaria percutánea tras el trabajo de Grüntzig de forma aislada y en colaboración con el grupo quirúrgico de Zürich, permitió

asimismo determinar los grupos de pacientes susceptibles de ser asignados a una u otra técnica, tal y como conocemos y practicamos en la actualidad[43-44]. Y fueron los propios cardiólogos quienes abogaron por tratar a los pacientes en función de la evidencia científica[44].

Por último, la reseña histórica no debe olvidar, aunque haya ciertos aspectos que hayan quedado por ahora en el tintero, dos áreas de importancia en la actualidad, la cirugía de la insuficiencia cardiaca a través del transplante y el tratamiento quirúrgico de las arritmias cardiacas. El transplante cardiaco se ha establecido como el patrón-oro en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria, a lo largo de las cuatro últimas décadas. El éxito mediático de los primeros transplantes de Barnard y del grupo de la Universidad de Stanford liderado por Shumway fue seguido por una época de desencanto por los resultados adversos observados hasta que se pudo disponer de pautas de inmunosupresión y de tratamiento del rechazo que permitieron mejorar los resultados[45-46]. Están claramente establecidas las proporciones de supervivencia en cualquier población tributaria de injerto cardiaco[47-48]. Los problemas que persisten son la falta de donaciones y el desarrollo de la enfermedad del injerto durante el seguimiento. El transplante de corazón es una terapéutica establecida y la alternativa es la mejora de los sistemas de asistencia circulatoria mecánica.

En cuanto a la cirugía de las arritmias cardiacas, la cirugía y la electrofisiología cardiacas han seguidos vías en ocasiones convergentes y en otras paralelas. Además de la introducción en clínica de los marcapasos para las arritmias lentas, la conjunción de esfuerzos permitió el tratamiento de las arritmias supraventriculares rápidas como el síndrome de Wolf-Parkinson-White[49-51]. Algunos de estos tratamientos han quedado relegados por los avances tecnológicos en el laboratorio de electrofisología. Se estableció el patrón-oro en el tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular mediante el desarrollo de la operación del laberinto, que conocemos como operación Cox-Maze III[52-53].

Tampoco debemos olvidar las contribuciones de la cirugía argentina, además del trabajo de Favaloro en la revascularización miocárdica[39]. La cirugía del tórax en general y la cirugía de la estenosis mitral representaron una parte importante de la aportación argentina[54]. En los años sesenta del siglo XX, Liotta sentó las bases en la asistencia circulatoria mecánica y en el ámbito de las cardiopatías congénitas, las contribuciones de Kreutzer han sido referente internacional[55-57].

EL PRESENTE

¿Dónde estamos en la actualidad? Asumiendo la ingente cantidad de conocimiento que se genera, hay que aportar pinceladas que reflejen el estado actual en Cirugía Cardiovascular. Desde el momento en que la CEC cambió de forma radical la forma de entender y tratar las cardiopatías, hemos vivido en seis décadas las etapas de innovación y consolidación. El presente contempla multitud de escenarios cambiantes, en continua evolución.

LA CIRUGÍA CORONARIA

El conocimiento del comportamiento de los conductos empleados para la revascularización se ha ampliado desde la introducción de la arteria mamaria interna y la vena safena[38-39]. Los estudios angiográficos han confirmado la excelente permeabilidad a largo plazo de la arteria mamaria interna izquierda para la revascularización de la cara anterior del corazón, que es el patrón-oro de la revascularización, no superada por ningún otro conducto ni por ningún dispositivo endocoronario[49].

Los datos actuales permiten confirmar que en poblaciones seleccionadas, la utilización de las dos arterias mamarias internas mejora los resultados alejados y que, por tanto, es recomendable su uso rutinario. El uso de dos arterias mamarias y revascularización completa mejora la supervivencia a largo plazo en especial en pacientes diabéticos y la revascularización arterial completa también ofrece beneficios a largo plazo[58-60]. Datos de estudios multicéntricos avalan una mejor supervivencia en pacientes con esperanza de vida razonable[61].

Por otro lado la controversia entre cirugía coronaria con y sin CEC sigue viva. Ya han pasado dos décadas desde que Buffolo y Benetti se convirtieron en los pioneros de la revascularización miocárdica sin CEC y no queda claro, a los ojos de muchos, si esta estrategia quirúrgica es superior a la cirugía convencional con CEC[62-63]. Los que la defienden se basan en resultados similares a corto y medio plazo en cuanto a supervivencia[64]. La evidencia, a través de metaanálisis de estudios aleatorizados y observacionales, es que los dos puntos débiles de la cirugía sin CEC son la supervivencia y eventos a partir del quinto año postoperatorio y la tasa de reintervención como consecuencia de una revascularización inferior en el número de injertos[65-67]. En este sentido, el análisis de Takagi incluye 22 estudios con más de 100.000 pacientes, lo que parece un tamaño de muestra no despreciable[65]. Estudios aleatorizados como ROOBY, ciertamente controvertido, aportan información acerca de otros aspectos como los económicos y la permeabilidad de los injertos practicados, que parecen no ser favorables a la cirugía coronaria sin CEC[68-70]. Los análisis de mejor evidencia sugieren escasa diferencias en supervivencia, pero más recientemente, el estudio MASS III si confirma diferencias en supervivencia y eventos a 5 años[71-73]. A la luz de la evidencia científica disponible, no parece que la cirugía sin CEC sea superior, en estos momentos, a la cirugía con CEC.

EL MANEJO DE LA EVIDENCIA

SYNTAX (*Synergy between PCI with TAXUS drug-eluting stent and Cardiac Surgery*) ha representado un esfuerzo cooperativo entre cirujanos y cardiólogos a fin y efecto de

proporcionar guías para la selección de la mejor terapéutica en la cardiopatía isquémica con enfermedad de tres vasos[74]. La asignación aleatoria de grupos de tratamiento a intervención percutánea o cirugía coronaria permitió comparar estas dos estrategias terapéuticas. Los resultados a un año confirmaron que la cirugía coronaria sigue siendo la terapéutica de elección en los pacientes con enfermedad de tronco común y tres vasos en comparación con la intervención percutánea al resultar en menor incidencia de puntos finales combinados o eventos adversos cardiacos o cerebrovasculares[75]. Cinco años después, hay algunas variaciones en la lectura tras los resultados acumulados. La cirugía coronaria sigue siendo el patrón-oro de revascularización en los pacientes con anatomía compleja de acuerdo a la puntuación SYNTAX y para anatomías menos complejas, la intervención percutánea es una alternativa aceptable, siempre y cuando exista consenso entre cirujanos y cardiólogos de cara al mejor tratamiento[76]. Y en lo que se refiere a una complicación devastadora como el accidente cerebrovascular, las ventajas de la intervención percutánea se pierden después del primer año[77]. Al final de los primeros cinco años, asumiendo futuro acúmulo de información, SYNTAX ha confirmado que más del 60% de los pacientes coronarios deben tratarse mediante cirugía de revascularización miocárdica, que la cirugía coronaria es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad de tres vasos de complejidad intermedia y alta y que los beneficios de la cirugía se incrementan a medida que avanza el tiempo. Por otro lado, las tasas de infarto de miocardio se incrementan en la intervención percutánea después de los 3 y 5 años y que las tasas de revascularización son superiores en este grupo en los tres terciles de puntuación[78]. SYNTAX ha revolucionado la cardiopatía isquémica al confirmar la superioridad de la cirugía y la necesidad ética de que la discusión de los casos deba realizarse en conjunto por un equipo multidisciplinar que, por influencia de la industria biomédica, se da en llamar "Heart Team"[79]. Otra cosa es cómo se hagan las interpretaciones y como se adhieran los profesionales las guías de práctica clínica[80-81].

LA CIRUGÍA VALVULAR

El advenimiento de la terapia transcatéter ha revolucionado también el tratamiento de la cardiopatía valvular, mal llamada estructural[82]. El objetivo último es eliminar la morbilidad relacionada con la CEC y en este campo tanto los cirujanos como los cardiólogos han jugado un papel protagonista bien definido. Se intenta evitar la manipulación de la aorta y una estadía hospitalaria prolongada. Si bien los resultados de la cirugía convencional están definidos y analizados a la perfección, la alternativa transcatéter es atractiva tanto para el médico practicante como para el paciente, en la actualidad el primero en solicitar tratamientos de teórica menor agresión.

El estudio **PARTNER** (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) se inició *a posteriori* del estudio de factibilidad de Svensson et al, que confirmó que la vía transapical era adecuada, a pesar de riesgos, para el implante de un substituto valvular transcatéter, conocido en la actualidad como TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) o TAVR (*Trancatheter Aortic Valve Replacement*), dependiendo del entorno[83]. Las comparaciones iniciales de la terapia TAVI con los pacientes no considerados quirúrgicos, mostró una mejor supervivencia, al igual que la combinación de eventos cardiovasculares, aun asumiendo una incidencia superior de eventos cerebrovasculares y problemas con el acceso vascular[84]. Por otra parte, los resultados de TAVI en pacientes de elevado riesgo fueron similares a los de la cirugía convencional desde el punto de vista clínico a 1 año, asumiendo riesgos peri-procedimiento muy superiores[85]. Y recientemente, los datos del seguimiento a cinco años de la cohorte **PARTNER 1** confirma que el implante TAVI es una alternativa a la cirugía en pacientes con riesgo quirúrgico elevado, con resultados clínicos similares, a expensas en ese estudio de una mortalidad alejada más alta en el grupo TAVI por el impacto de una tasa superior de fuga perivalvular[86]. En definitiva, el conocimiento actual confirma que la terapia transcatéter para el tratamiento de la estenosis aórtica está teniendo aceptación por la comunidad. Queda por aclarar la discusión entre acceso transfemoral y transapical a la espera de datos relativos al implante transaórtico[87-88].

El ejemplo de TAVI para el tratamiento de la valvulopatia aórtica se extrapola a la válvula mitral. La técnica quirúrgica de sutura "borde a borde" propuesta por el grupo de Alfieri sirvió de base para el desarrollo del procedimiento por vía endovascular[89-90]. La aplicación clínica por grupos mixtos médico-quirúrgicos resultó en datos iniciales esperanzadores en cuanto a eficacia y seguridad[91]. Los resultados actuales definen ya que el agrafe mitral por vía endovascular es una opción terapéutica segura en pacientes de elevado riesgo con insuficiencia mitral avanzada y condiciones comorbidas[92]. Como opción quirúrgica se desarrolla en la actualidad el tratamiento de la insuficiencia mitral mediante la aplicación de neo-cuerdas por vía transapical con resultados que parecen prometedores, si bien con experiencia clínica limitada[93]. En definitiva, la terapia transcatéter llegó para quedarse, si bien queda todavía por definir qué pacientes han de beneficiarse más de estas estrategias.

EL ACCESO REDUCIDO Y LA TELEMANIPULACIÓN

Desde hace ya dos décadas, la cirugía cardiovascular evalúa los procedimientos que se realizan a través de acceso reducido con los mismos objetivos, es decir, la reducción del traumatismo quirúrgico con lo que ello pueda impactar de forma positiva en los resultados agudos y alejados. Las primeras experiencias con cirugía cardiaca de mínimo acceso confirmaron la factibilidad de intervenciones de revascularización miocárdica o de reparación y sustitución valvular con canulación periférica, oclusión endoaórtica y manipulación por incisiones reducidas con videoasistencia[94].

En la actualidad, la cirugía de mínimo acceso con y sin videoasistencia es casi rutinaria para las intervenciones valvulares mitrales y del corazón derecho y de la válvula aórtica en centros de elevado volumen[95-98]. Como nota de precaución, cabe recordar que eventuales dificultades en la canulación periférica, el dolor postoperatorio, la paresia frénica y el derrame pleural son complicaciones a considerar no por infrecuentes.

LA ASISTENCIA CIRCULATORIA

El pasado confirmó la eficacia del transplante cardiaco en la insuficiencia cardiaca refractaria y su valor como patrón-oro. Sin embargo, las limitaciones en donación y los problemas con el seguimiento y la terapia inmunosupresora han hecho que la investigación en asistencia circulatoria haya hecho evolucionar la alternativa de soporte mecánico del corazón. La búsqueda por el substituto no homólogo del corazón se ha desarrollado de mano del avance tecnológico desde tiempo inmemorial. Las contribuciones de Liotta y de otros muchos hasta el implante de un corazón artificial total por De Vries sirvieron para mantener abierta una línea de investigación que dura ya cinco décadas a fin y efecto de encontrar un sistema de soporte circulatorio mecánico que permita substituir de forma temporal o definitiva la función del corazón[55,99].

Probablemente el cambio cualitativo más importante haya sido el desarrollo de sistemas de flujo continuo, eficaces para el mantenimiento de pacientes durante periodos prolongados de tiempo. Los sistemas de flujo continuo son hoy de elección para el soporte circulatorio de larga duración, incluyendo la llamada terapia de destino o implante sin perspectivas de transplante de corazón. Además del cambio a flujo continuo, la miniaturización de los sistemas ha facilitado el implante menos traumático, que repercute en los resultados agudos y crónicos. La filosofía subyacente es la de acercarse a la terapia definitiva de la insfuciencia cardiaca[100]. Con toda probabilidad, la selección de los candidatos, como en otras áreas de la cirugía, cuenta, y los resultados están en función de la categorización de los pacientes, tal y como ha sido observado recientemente[101].

La recuperación lo más precoz posible de los pacientes en asistencia circulatoria de larga evolución es fundamental, por lo que el diseño de programas de rehabilitación juega un papel cada vez más importante en los resultados post-implante[102]. Quedan por solucionar diversos problemas, como los reingresos de los pacientes, múltiples y multifactoriales, siendo la infección uno de los factores más importantes[103]. Los diferentes sistemas tienen asociadas causas diferentes que generan reingresos[104]. Lo cierto es que el desarrollo de los sistemas lleva a considerar más candidatos y en peores condiciones. Hasta qué punto se puede conseguir un beneficio en función de la gravedad preoperatoria es todavía un motivo de controversia, si bien hay series que confirman buenos resultados incluso en situaciones aparentemente marginales en el momento del implante[104]. Y al final la infección y la trombosis de los sistemas siguen siendo las principales complicaciones a pesar de la experiencia acumulada[105-106].

LA AORTA

La contribución de Juan Carlos Parodi[107] al tratamiento de la patología aortica al introducir la terapia endovascular para las enfermedades de la aorta, representó una revolución de alcance no imaginable en un principio[107]. La situación actual es que del 50 al 80% de los pacientes con aneurisma de aorta abdominal se tratan con endoprótesis, en función del ambiente y sistema sanitario. La facilidad de implante y la reducción del traumatismo quirúrgico y del tiempo de hospitalización han hecho que la terapia endovascular se haya desarrollado de forma exponencial en el tratamiento del aneurisma de aorta abdominal. Existen pocos estudios con asignación aleatoria de grupos de tratamiento, lo cual es lógico ya que es difícil que pacientes y profesionales admitan entrar en este tipo de estudios cuando las potenciales ventajas aparecen claras, así como cuando existen sesgos de inclusión por razones médicas y extraprofesionales. Desde el punto de vista científico, la información disponible es que los resultados obtenidos fuera de los estudios aleatorizados son peores por las razones mencionadas de selección y que, por otro lado, no parece haberse modificado la mortalidad periprocedimiento a pesar de los avances en técnicas, sistemas y experiencia operatoria[108]. En cualquier caso, los resultados de la cirugía abierta y endovascular están en relación directa con el volumen departamental, por lo que sigue siendo recomendable una actividad quirúrgica continua y en aumento para garantizar la calidad[109].

En cuanto a la terapia endovascular para el tratamiento de los aneurismas aislados de la aorta torácica, es probable que el impacto positivo haya sido incluso superior que en el caso de la aorta abdominal. La reducción de la morbilidad relacionada con la toracotomía en los pacientes con condiciones comorbidas asociadas, en especial insuficiencia renal y disfunción respiratoria, ha hecho que en la actualidad, los aneurismas torácicos aislados, arterioscleróticos o desarrollados sobre disecciones sean considerados de forma prioritaria para tratamiento endovascular[110]. No obstante, la estrategia en la terapia endovascular torácica debe ser bien definida, atendiendo a que el riesgo de paraplegia no está eliminado, en especial si no se revasculariza la arteria subclavia izquierda con cualquiera de las técnicas al uso. En los pacientes con patología crónica deben extremarse los cuidados para prevenir la afectación de la médula espinal. Es por ello que se recomienda una estrategia de protección medular estricta, con revascularización subclavia y drenaje de líquido cefalorraquídeo[111-113].

A pesar de los avances en la terapia endovascular de la aorta torácica y abdominal, los resultados actuales de la cirugía abierta en ambos sectores son excelentes cuando se ajusta,

como en el caso de la terapia endovascular, la selección de los pacientes, en especial en condiciones de estabilidad en la cirugía programada. El tratamiento de los casos urgentes, con inestabilidad por ruptura aortica, siempre está gravado con elevada mortalidad con independencia del acceso. Los resultados institucionales siguen estando en clara relación con los volúmenes de cirugía[114]. En definitiva, la discusión en el sector torácico se concentra en determinar qué terapéutica es la mejor para cada subgrupo de pacientes, asumiendo que el manejo médico-quirúrgico de situaciones agudas como las disecciones ha mejorado de forma ostensible, lo que ha de generar más candidatos para el seguimiento[115]. La asignación del tratamiento adecuado al paciente adecuado es la clave para un resultado adecuado[116]. Y ello es de particular importancia en las patologías más complejas como la cirugía de la aorta toracoabdominal, en la que el tratamiento predominante sigue siendo quirúrgico[117].

LA CALIDAD

La Cirugía Cardiovascular siempre se ha distinguido por perseguir la calidad. La calidad esta en relación directa con el control y análisis de los datos generados por un departamento en conjunto y no por sus componentes de forma individual. Un hecho diferencial es que los diferentes registros de actividad clínica, a nivel departamental o societario, han generado una cantidad de información analizable de la máxima categoría en volumen y calidad. El control de variables durante el proceso de atención al paciente quirúrgico repercute en el análisis de los resultados y en la introducción de medidas que contrarresten eventuales áreas frágiles que necesiten mejora. Esto contrasta con el acúmulo de datos administrativos, que raramente tienen la calidad como objetivo. Esto ya fue puesto de manifiesto por Torchiana hace una década[118]. En el momento presente, la Cirugía Cardiovascular aporta conocimiento y calidad a través de diversos tipos de registros y análisis de datos. Un ejemplo claro es el de la Society of Thoracic Surgeons (STS), cuya base de datos incluye más de cinco millones de registros y que ha permitido analizar las tendencias de los resultados de la cirugía, resultando en una mejor gobernanza y calidad de la misma[119]. En Europa, la base de datos de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) incluía más de un millón de pacientes de 29 países en 2008, con crecimiento posterior[120]. Esta base de datos también permite generar investigación, establecer estándares e identificar áreas de mejora. En España, el Proyecto Español de Calidad de Cirugía Cardiovascular del Adulto, es otro ejemplo de esfuerzo colectivo por la calidad en la asistencia[121]. La inclusión de más de 30.000 pacientes en un periodo de tres años en 14 centros participantes representa un paso adelante en el control de calidad a nivel societario, con las implicaciones desde el punto de vista de control, investigación y gobernanza descritos.

EL FUTURO

El futuro se adivina marcado por la tecnología. Esta es una constante que ha impactado en cada periodo del desarrollo de la Especialidad. Otro problema es si la tecnología no acompaña al conocimiento, el sentido común, la experiencia y el juicio clínico. Si nos concentramos en lo que parece que vendrá, podemos identificar diversas áreas de interés.

CIRUGÍA HIBRIDA

La combinación de procedimientos parece una alternativa atractiva en subgrupos específicos de pacientes. La asociación de revascularización quirúrgica en el territorio de la arteria descendente anterior, asociada a la liberación de dispositivos endocoronarios en otros territorios parece aportar lo más beneficioso de cada opción de tratamiento. La cirugía coronaria hibrida apareció hace ya unos veinte años y su desarrollo ha sido lento, debido a las dificultades logísticas, a la selección de pacientes y a la curva de aprendizaje, todavía no bien definida. Los datos disponibles en la actualidad se basan en series institucionales de tamaño reducido, pero que apoyan la opción de revascularización híbrida en base a unos resultados similares a la cirugía coronaria convencional[122-125]. En ausencia de estudios prospectivos con asignación aleatoria de grupos de tratamiento, bien diseñados, las revisiones sistemáticas de la literatura y un meta-análisis parecen asimismo apoyar la cirugía coronaria hibrida en grupos de pacientes bien seleccionados, al haber confirmado resultados comparables en el periodo perioperatorio y hasta un año de seguimiento[125-128]. Sin embargo, existen aún ciertas dudas en cuanto a la aplicabilidad y reproducibilidad, lo que se deberá probar en un futuro con respecto a resultados, experiencia de los pacientes e implicaciones económicas. El papel de la cirugía coronaria hibrida es, por el momento, limitado ya que, entre otras cosas, el grupo de pacientes que pueden beneficiarse está todavía por determinar[129-130].

La misma filosofía también se aplica en las otras áreas de la cirugía cardiovascular, incluyendo la patología valvular, la cirugía de las cardiopatías congénitas complejas, la cirugía de la aorta y la asistencia mecánica circulatoria al combinar acceso reducido y elementos quirúrgicos y de la cardiología intervencionista, para disminuir el traumatismo quirúrgico y riesgos asociados alcanzando resultados satisfactorios[131-139]. El tiempo dictará la evolución de los procedimientos.

LA CIRUGÍA CON ASISTENCIA ROBÓTICA

La tecnología juega una parte fundamental en esta sección, probablemente más que en cualquier otra. Aunque ya disponemos de datos sólidos en algunas áreas, como la cirugía de la válvula mitral y hay acumulada experiencia en la cirugía de revascularización miocárdica, el volumen porcentual de cirugía con asistencia robótica es todavía reducida. Los factores que influyen en su desarrollo son múltiples y la complejidad intrínseca en la logística y preparación han

hecho que este tipo de cirugía no se haya desarrollado de forma generalizada. Mihaljevic et al han comunicado la experiencia más importante en cirugía mitral reparadora, superior a 1000 intervenciones, con excelentes resultados y han sentado las bases de la reparación valvular con este acceso[140-142]. En su experiencia los costes del procedimiento se ven compensados por un beneficio clínico del acceso reducido y rápida reincorporación sociolaboral, asumiendo volúmenes quirúrgicos razonables. Por su parte, Suri et al han aportado experiencia a fin y efecto de definir no solo los aspectos técnicos sino también los estándares de comparación con los procedimientos percutáneos[143-144].

En la cirugía coronaria con asistencia robótica, el aprendizaje es un factor aún más limitante que en la cirugía mitral. La experiencia ha permitido identificar grupos limitados de pacientes en función de la situación vascular y la anatomía coronaria que pueden beneficiarse de este tipo de procedimientos[145-146]. Bonatti et al han definido las bases técnicas para la construcción de las anastomosis y han relacionado la complejidad anatómica con el tiempo quirúrgico en dos elegantes contribuciones[147-148]. Desde la evidencia científica, la información es aun limitada, aunque los datos sugieren unos resultados agudos comparables a la cirugía convencional[149]. El meta-análisis de Buehler et al confirma una evidencia débil basada en el diseño inapropiado de los estudios y los volúmenes reducidos[150]. El futuro debería traer estudios aleatorizados que aclaren las dudas existentes.

LA EDUCACIÓN QUIRÚRGICA - LA SIMULACIÓN

Los profundos cambios observados en el pasado en la Cirugía Cardiovascular y la situación en el presente, con la consolidación de los procedimientos de acceso y traumatismo reducido que benefician a apreciables proporciones de pacientes, influyen de forma crítica en la práctica de la Especialidad a todos los niveles. La experiencia en cirugía abierta es en la actualidad un problema en ciertas áreas como la cirugía de la aorta abdominal e incluso en la cirugía mitral. El problema es cómo entrenar a los futuros cirujanos para asumir los cambios reflejados en las líneas anteriores.

La industria de la aviación comercial ha sido tomada como referente en los últimos años por la estandarización de los procedimientos y de la conducta de los equipos, con especial énfasis en la comunicación y la asunción de liderazgo y responsabilidades[151-152]. La práctica continuada en situaciones de simulación refuerza la actuación en un acto real y es por lo que los pilotos deben mantener su experiencia y suficiencia en los simuladores[153-154]. Los modelos de simulación en cirugía se están desarrollando con rapidez para atender a las demandas basadas en los problemas expuestos y en el ejemplo de la industria aeronáutica. Enter et al han comunicado experiencias con estudiantes de Medicina en simuladores de baja fidelidad para mejorar las capacidades con y sin supervisión[155]. Los resultados son de interés ya que apoyan la simulación no supervisada al ser notable el proceso de mejora. Resultados similares se obtuvieron también con estudiantes, en modelos de alta fidelidad para la cirugía mitral[156]. Las experiencias con médicos residentes también resultaron positivas en cuanto al proceso de aprendizaje y manejo de crisis en diversos modelos que recreaban situaciones reales relacionadas con la cirugía mitral y la circulación extracorpórea[157-159].

El campo de la simulación quirúrgica está abierto para facilitar el proceso de aprendizaje, la evaluación de las capacidades y el manejo de la crisis en cirugía.

CONCLUSIONES

La Cirugía Cardiovascular ha experimentado un desarrollo espectacular y está en continua evolución. El pasado fue el momento de la consolidación, el presente del análisis de la información y definición de resultados y el futuro debería traer unas perspectivas brillantes de crecimiento tecnológico e intelectual por el fundamento sobre el que se apoya.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hochberg LA. Thoracic surgery through the 15 century. Q Bull Sea View Hosp **1946**; 8: 317.
2. Frey EK. History of modern thoracic surgery and its role in medicine. Med Klin (Munich) **1952**; 47: 429-434.
3. Lillehei CW. Controlled cross circulation for direct-vision intracardiac surgery; correction of ventricular septal defects, atrioventricularis communis, and tetralogy of Fallot. Postgrad Med **1955**; 17: 388-396.
4. Rosenberg JC, Lillehei CW. The emergence of cardiac surgery. J Lancet **1960**; 80: 201-214.
5. Miller BJ, Gibbon JH Jr, Gibbon MH. Recent advances in the development of a mechanical heart and lung apparatus. Ann Surg **1951**; 134: 694-708.
6. Gibbon JH Jr, Stayman JW Jr. The physiology of cardiac surgery. Surg Clin North Am **1949**; 29: 1731-1743.
7. Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. Ann Surg **1951**; 134: 709-721.
8. DeBakey ME. Memoir: Enrique Finochietto MD (1881-1948). Ann Surg. **1948**; 128: 319-320.
9. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, et al. Myocardial revascularization by internal mammary artery implant procedures. Clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg **1967**; 54: 359-370.
10. www.coneau.gov.ar
11. www.msal.gov.ar/residencias/images/stories/descargas/acreditaciones/disposiciones_registro_evaluadoras/disp%2084%202012%20caccv.pdf.
12. Guía de Formación de Especialistas: Cirugía Cardiovascular. Comisión Nacional de la Especialidad aprobado por la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia, 25 de abril de **1996**. Real Decreto 127/84.
13. Josa M, Cañas A, Centella T, et al. Documento de consenso: Cirugía Cardiovascular. Definición, organización, actividad, estándares y recomendaciones. Cir Cardiov **2012**; 19: 15-38.
14. www.abts.org
15. www.ebtcs.org
16. Turina MI. Fifty years of Cardiothoracic Surgery through the looking glass and what the future holds. J Thorac Cardiovasc Surg **2008**; 136: 1117-1122.
17. Mustard WT, Chute AL. Experimental intracardiac surgery with extracorporeal circulation. Surgery **1951**; 30: 684-688.
18. Senning A. Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation used as a method to prevent air-embolisms and to facilitate intracardiac operations. Acta Chir Scand Suppl **1952**; 171: 1-79.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

Artículo de Opinión

Enfermedad de Chagas: Pasado, presente y futuro

Chagas Disease: Past, present and future

Gianni Tognoni

Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", Milano, Italia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

El autor declara no tener conflicto de intereses

Una premisa necesaria

La propuesta de participar en una publicaciòn que celebra un aniversario significativo para una sociedad que ocupa un lugar y desarrolla un rol critico en un sector clave de la salud, y por eso de los derechos fundamentales de la Nación Argentina, me honra, y me provoca. Por un lado me sugiere algo que me obliga a un agradecimiento profundo: el reconocimiento que, por lo menos un poco, el deseo de hacer parte de la historia de este pais se ha cumplido. Por el lado de la provocaciòn, la invitaciòn propone una reflexiòn a partir de una enfermedad como el Chagas: que es frontera abierta y por eso lugar de cruzes y de desencuentros (como es el destino de toda frontera), entre miradas y conocimientos tecnicos-cientificos, y antiguas-presentes historias de pueblos donde el Chagas no es primariamente una enfermedad, si no un indicador-memoria-actualidad de condiciones, que se confirman más como destinos de vida. De ninguna manera podría considerarme experto de Chagas: asumo la invitación-provocación como una autorización a moverme más libremente en la selecciòn de los temas y del estilo de mi contribución. Contando con la benevolencia (que incluye cierto las criticas más abiertas) de los que tendrán curiosidad de leer las pequeñas notas que siguen, que cierto no pueden pretender de satisfacer las grandes expectativas que el titulo me ha asignado.

Para una explicitación de mi [in]-competencia

He cruzado el Chagas más directamente en los años 70 trabajando con OMS en los medicamentos esenciales. La enfermedad aún se mencionaba entre los modelos de las "huérfanas" sin expectativas grandes de inversiones porqué su prioridad coincidía con la marginalidad de los afectados. Cuando en los años '80 (después de una larga frecuentación de America Latina desde lejos, trabajando en derechos humanos y de los pueblos) pude visitar, trabajando en salud, los países del Chagas, la búsqueda de datos epidemiológicos producía resultados o "globales", de estimaciones muy macro aproximadas y variables, o muy fragmentarios, a pesar del consenso general sobre su relevancia social, de salud pública, de interés prioritario de investigación y de inversiones. Nunca tuve la oportunidad de involucrarme de manera sistemática en el problema, a pesar de tantas oportunidades de colaboración específicamente en cardiologia y epidemiologia comunitaria. Solamente en los primeros años del siglo actual mi competencia, hecha de curiosidad y de preguntas sin respuestas, se transformó, gracias a colegas de la Federacion Argentina de Cardiología (FAC) en un involucramiento directo en el problema como invitado (muy dudoso de la legitimidad de mi presencia) en un grupo de trabajo. Oscar Daniel Mordini devino referente, y gran amigo, con su foro tan participado.

Se planteó en estos tiempos la posibilidad y la importancia de hacer de Chagas un capitulo estructural de los intereses de FAC. El desafío era de transformarlo de un área clínico-asistencial profesionalmente debida para los pacientes individuales (que se caracterizaban cada vez mejor en términos diagnósticos y de seguimiento), en una responsabilidad colectiva de la cardiologia argentina, específicamente en regiones afectadas. Solamente el crecimiento de una red permanente de epidemiología clínico-asistencial puede dar una visibilidad "diferente" a la historia compleja de las poblaciones interesadas, asegurando una metodología y una regularidad de monitoreo comparables a las desarrolladas para las enfermedades "centrales", las coronarias y la insuficiencia cardiaca (donde a lo largo de los anos Argentina ha sido protagonista en la producción de conocimientos originales aún a nivel internacional).

Las reflexiones que siguen no son sino la expresión (filtrada por encima de mis intereses personales y profesionales) de mi agradecimiento por todo lo que he aprendido, y que es el hilo conductor de los puntos propuestos.

Autor para correspondencia: **Prof. Dr. Gianni Tognoni.** Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri". Via La Masa, 19 - 20156 Milano, Italia.
e-mail: tognoni@negrisud.it

Hacía y para una agenda post-2015

"El mal que duró cien Años" es paradigma de los dos desafíos permanentes puestos a la(s) identidad(es) de la medicina en la mayoría de sus sectores disciplinares y profesionales: competentes en enfermedades como entidades autónomas, que consideran los contextos de historia y de vida como variables prescindibles o dependientes **vs** testigos-actores responsables de los destinos de los derechos de vida de las poblaciones: sea a través de sus competencias e inteligencias, que en dialogo-dialéctica estructural con los contextos (locales y/o globales) donde los destinos-derechos de vida cruzan, entre las tantas, la variable enfermedad.

La imprescindible "hipocrática" atención al paciente, más o menos especializada y personalizada, como criterio de referencia y medida suficiente de calidad técnico-profesional **vs** una imprescindible, y primaria co-identidad - competencia colectiva en los contextos - historias de las poblaciones, de las cuales los individuos son expresiones heterogéneas y fragmentadas.

Los desafío así expresados no se aplican exclusivamente a Chagas: pero si obligatoriamente. No como contraposición entre los términos que integran los desafíos: más bien como cultura, organización, estrategias de investigación y de prácticas, que permitan de perseguir-garantizar una "normal", no ocasional, integraciòn.

Quizás el test más inmediato de la lejanía entre los desafíos paradigmaticos y la realidad, puede encontrarse en un trabajo que ha dado al Chagas uno de los niveles oficialmente más altos de visibilidad médico-científica[1]. Un ensayo clínico controlado randomizado es paradigma de la capacidad-responsabilidad de la medicina en la producción de los conocimientos, sobre todo si es publicado en una revista considerada de referencia. En el protocolo del estudio citado (dejando de lado los resultados que son en este contexto irrelevantes), Chagas es una enfermedad cualquiera, que puede existir no importa donde, sin historia; la prioridad exclusiva es documentar si una molécula, que podría tener intereses de mercado y por eso merece un desarrollo, es comparable farmacológicamente al tratamiento disponible. Los pacientes son pocos, muy seleccionados, apenas suficientes para los *end-points* farmacológicos-clínicos bien pre-definidos. Los autores son reconocidos como representantes de las instituciones más calificadas en el sector. No hay (o cierto no es este el lugar para discutirlas) criticas. Lo que es crítica es la solitud de este ensayo en la literatura que crea opinión-cultura. La "evidencia" contundente es que Chagas se confirma, con sus 100 años de edad, huérfano de atención visible y proporcionada a sus preguntas en espera de respuestas.

El mucho más grande, (3000 pacientes, y con otros objetivos) ***BENEFIT trial*** lanzado en 2004, con ~ 1000 pacientes randomizados en 2008, aún no ha llegado a una publicación (si se han publicados resultados, por lo menos en subgrupos, de incierto origen y de relevancia improbable)[2-3].

Los contextos epidemiológicos y asistenciales globales, o de país, se quedan en las introducciones de los ensayos, con sus números tan desproporcionados con respeto a los que han sido cuidadosamente "admitidos" en los estudios y monitoreados en los seguimientos, que son en centros bien accesibles y listos a darle atención prioritaria.

La general escasa representatividad de los ensayos con respecto a la vida es muy conocida, pero, a pesar de esto, un gran cambio paradigmático ha sido por lo menos introducido (en las disciplinas "centrales" como la cardiologia y la oncología, hospitalarias o comunitarias) con los "grandes ensayos" abiertos a las poblaciones y los lugares reales de la asistencia. ¿Cuánto años más para Chagas, introduciendo también los "contextos", en tiempos donde todos se interesan a los "estilos" de vida?.

El paradigma de los ensayos no es una crítica a los ensayos, evidentemente: es algo más profundo y que nos toca a todos. La vida se queda más y más fuera de sus horizontes: entra solamente, pero con cuidado y muchas excepciones, como sobrevida, cuando los hard end-points son obligatorios para registrar medicamentos.

En el mismo sentido el paradigma que más se impone en la epidemiologia es el de las "proyecciones", que permiten (o eluden) de representar las realidades menos accesibles, heterogéneas, marginales, "imaginándolas" como variables ajustables en vista de la producción de estadísticas utilizables por economistas y políticos. Según el paradigma del *Global Burden of Deseases*, las enfermedades tienen más derechos, de visibilidad – ciudadanía, que los ciudadanos.

Al otro extremo, aún la "atención médica" aparece mucho más preocupada y curiosa por los detalles que proponen de describir "neutralmente" lo que ocurre (con indicadores-marcadores más o menos específicos), que por las historias tan poco lineales de las poblaciones. Los datos referidos en la muy linda nota de Viotti *et al* confirman esta situación: 1401 de los 1899 trabajos de investigación recuperados con PubMed a lo largo de los 10 años precedentes el "año ciento" de Chagas fueran básicos-experimentales, y 1488 de los mismos se publicaron en revistas de países sin la endemia[4].

Es suficiente todavía cruzar la vida de las enfermedades con la vida de las personas afectadas y de los contextos de las poblaciones para documentar que los determinantes socio-económicos "muestran un significativo impacto sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica independientemente del tratamiento antiparasitario y las características clínicas"[5]. Los datos de la misma cohorte de 801 pacientes incluidos en el estudio precedente para los años 1990-2005 con un seguimiento medio de 10 años documentan que un factor tan común y accesible como la "educación primaria más o menos completa" es lo que impacta la evolución de la enfermedad aun cuando la edad media es de 42 años. Una confirmación aún más clara e independiente se encuentra en datos no publicados (y por los cuales agradezco a Alejandro Macchia): la muerte precoz (0-74 años) estandarizada (ajustada por edad y sexo a la estructura de la población argentina del 2010) y declarada por Chagas en los Certificados de Defunción en el periodo 2000-2011 describe a nivel de los 513 departamentos de la

Argentina un país que ve una disminución general de las tasas por 100,000 personas por año, pero la permanencia de una distancia importante entre el quintilos más económicamente favorecido (0.4 en 2000, 0.18 en 2011) y los dos menos favorecidos (respectivamente de 2.31 a 1.14; de 6.46 a 2.74).
Es interesante subrayar un fenómeno que ocurre en todas las áreas de la cardiologia y bien evidente sea en el estudio generado-coordinado-analizado-publicado desde Argentina como el ***CARMELA***[6] para las ciudades de America Latina, y el estudio ***PURE***[7] a más amplio nivel: las diferencias muchas veces dramáticas (por significatividad estadística, y aún más cuando se olvidan las personas-vidas detrás de los números) de la epidemiologia, no tocan la atención, inteligencia, acción, como las diferencias tan difíciles de transformarse en prácticas y resultados de salud pública de los ensayos y de las investigaciones experimentales.
El carácter paradigmático del Chagas en este sentido es particularmente contundente. Una vez más, no se trata de una crítica: las disociaciones entre los términos que deberían ser partes coherentes de un mismo camino, a nivel de conocimientos y de toma de decisiones operativas - clínica, epidemiologia, salud pública, medidas socioeconómicas y políticas - son bien conocidas. Implican cambios que coinciden con la historia de poderes, mercados, intereses; pero, a pesar de la atención creciente (en las palabras, por lo menos) a los "*Social Determinants of Health*", las estadísticas globales y nacionales documentan una creciente tendencia (empuje? aceptación evolucionista?) a la desigualdad.
El paradigma Chagas continua a ponerse como uno de los desafíos posibles, para la medicina y para la sociedad. Los cambios en la dirección de más y más dignidad de vida pasan por procesos de alfabetización que pueden-deben disfrutar todos los espacios y las oportunidades. Manteniendo el estilo de la disciplina que se representa, y el máximo cuidado metodológico en la definición de objetivos, es posible en este campo formular una pregunta que es una propuesta. Porqué non imaginar y experimentar (este término debe ser entendido literalmente) un ajuste del Consenso tan bien formulado clínicamente y asistencialmente con la integración de dimensiones socioeconomicos, de manera que las variables no medicas tengan la misma visibilidad de las medicas?[8].
Las "evidencias" no son menores. Al revés. Hasta que lo que no es médico - y que no puede medicalizarse, como está pasando con los estilos de vida - permanece a nivel de "recomendaciones", los cambios serán lentos, difíciles, mal compartidos, non incluidos en las medidas de éxito o fracaso que pueden acompañar y favorecer los cambios, y mantener-corregir las decisiones y las prioridades[9].

Miradas hacia adelante

Las reflexiones tan sintéticas - y quizás tan bien conocidas, que quieren excusarse por las redundancias - que se han propuesto se formulan en un escenario que me parece (para utilizar una última vez los términos - guías de estas páginas) paradigmático y desafiante.
A nivel general se habla mucho, con muchas contradicciones e incertidumbres, de lo que todos los estados y la "comunidad internacional" (que nadie sabe si existe como sujeto con autonomía de pensamiento y decisional) deben comprometerse a hacer para el post 2015, por allá de la evolución por lo menos terminológica de MDG a SDG, (*Milenium Development Goals, Sustainable Development Goals*).
Quizàs sería interesante que - a partir también del aniversario de los 50 años - Argentina (su cardiologia, no como protagonista aislada, sino como coordinador colaborante de otros interlocutores, en vista de un objetivo específico que toca salud y vida) adopte Chagas como "objetivo sustentable". Las análisis existen, así como las competencias, en tantos países y en tantos niveles. La "epidemiologia de ciudadanía" aplicada a Chagas puede ser un cuadro de referencia que se traduce en proyectos, protocolos, inversiones concretas para la adopción - nacional e internacional - de Chagas, 2015-20. Por lo menos para dar una visibilidad fiable: bien definida con respecto a las "viabilidades" de sus diferentes etapas evolutivas, de las "accesibilidades" apropiadas a las intervenciones esenciales, de las medidas socioeconómicas "sustentables".
No es difícil: cierto me parece (y aún más bien si ya existe un proyecto en esta dirección) obligatorio. Por lo menos darse expresamente el objetivo, y definir-compartir las competencias que se necesitan.
Una fuerte, estructural, muy difícil (aún si existente de manera fragmentada) continuidad con los médicos de cabecera, los actores sociales, y los tantos (y diversos) grupos locales es evidentemente imprescindible.
Un lindísimo futuro para el desafio paradigmático que se pone, a través de Chagas, para aplicarse a cardiologia, y a todas/os que en la sociedad se interesan a la permanente fragilidad de los "quintilos" más desfavorecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina I, Gómez I, Prat J, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. N Engl J Med **2014**; 370: 1899-1908.
2. Marin-Neto JA, Rassi A, Morillo CA, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). Am Heart J **2008**; 156: 37-43.
3. Poveda C, Fresno M, Gironès N, et al. Cytokine profiling in Chagas disease: towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (A BENEFIT TRIAL Sub-study). PloS ONE. **2014**; 9 (3): e91154.doi:10.1371/journal.pone.0091154.
4. Viotti R, Vigliano C, Armenti A. No hay mal que cien años dure...el mal de Chagas. Rev Esp Cardiol **2009**; 62: 1332-44.
5. Viotti R, Vigliano C, Álvarez MG. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evoluciòn de la enfermedad de Chagas crónica. Rev Esp Cardiol **2009**; 62: 1224-32.
6. Spencer S. Lessons from the PURE study. Glob Cardiol Sci Pract. 2014; **2014** (4): 379-81.
7. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al, on behalf of CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med **2008**; 121 (1): 58-65.
8. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza "Dr. Salvador Mazza". Rev Argent Cardiol **2011**; 79: 544-64.
9. Tognoni G. Las "lineas guías" y la salud publica. Rev Fed Arg Cardiol **2010**; 39 (4): 249-53.

Artículo de Revisión

Las intervenciones terapéuticas que generan más expectativas para la próxima década

Therapeutic interventions that generate more expectations for the next decade

Valentín Fuster[1], Felipe Martínez[2]

[1]*Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine.New York, USA*
[2]*Instituto Médico DAMIC - Fundación Rusculleda, Córdoba, Argentina*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La reperfusión temprana por angioplastia coronaria percutánea (ATPC) para reducir la duración de la isquemia es el mejor enfoque terapéutico para el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM ST), y su uso generalizado ha reducido sustancialmente la mortalidad[1-2]. Aunque la reperfusión temprana es un requisito para el salvataje del músculo cardíaco, el proceso de restaurar el flujo sanguíneo al área isquémica puede inducir "daño por reperfusión" adicional a la isquemia miocárdica, reduciendo así los efectos beneficiosos de la reperfusión. El tamaño final del infarto es, por lo tanto, el resultado del daño isquémico y la reperfusión, conocido como lesión de isquemia-reperfusión miocárdica. Los pacientes que sobreviven a un IAM ST están en alto riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes, como insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita[3]. Un determinante importante de la morbilidad y mortalidad después del infarto es la extensión de necrosis[4]. Por lo tanto, nuevas estrategias, especialmente de bajo costo, para reducir el tamaño del infarto y limitar la lesión de isquemia-reperfusión son urgentemente necesarias. Uno de los mecanismos involucrados en la lesión de isquemia-reperfusión es la apertura del poro de permeabilidad mitocondrial (MPTP) durante las primeras etapas de la reperfusión en respuesta a la sobrecarga de calcio, el estrés oxidativo, la inflamación y la restauración de la fisiología. A continuación se discuten la cuatro estrategias dirigidas a esta fase de la lesión por reperfusión (una de pre acondicionamiento mecánico, y tres de administración farmacológica temprana antes de la ATPC)[5-6]. En 1986, Reimer y sus colegas demostraron en perros que el miocardio puede estar condicionado por breves episodios de isquemia, lo que resulta en una reducción significativa del tamaño del infarto[7]. Después de algunos pequeños estudios en humanos con resultados equívocos, Bøtker et al estudiaron 300 pacientes con IAM ST; los pacientes fueron asignados al azar para recibir pre acondicionamiento remoto, inducido por cuatro ciclos de 5 minutos de insuflación de un manguito de presión arterial colocado en la parte superior del brazo seguidos de deflación por 5 minutos, o ninguna intervención de acondicionamiento; posteriormente se los trasladó a la sala de hemodinámica, donde se realizó la ATPC primaria[8]. Esta novedosa y fácil de realizar intervención aumentó la recuperación miocárdica en un 33% comparado con el grupo sin acondicionamiento. El estudio de seguimiento CONDY realizado por los mismos investigadores confirmó estos provocativos resultados[9]. Se ha sugerido que el brazo sometido a isquemia-reperfusión libera un factor humoral que interfiere con las MPTP[10]. Estudios de seguimiento del pre condicionamiento están en marcha. La ciclosporina, un bloqueador no específico del MPTP, ha sido probada en un estudio clínico piloto con pacientes con IAM ST que fueron sometidos a ATPC primaria. La administración inmediatamente antes de la ATPC resultó en una reducción del 40% en el tamaño del infarto de miocardio (IM) en comparación con el placebo[11]. Los prometedores resultados de este pequeño ensayo deberán ser confirmados en un estudio multicéntrico de grandes dimensiones denominado CIRCUS, que ha finalizado su reclutamiento y cuyos resultados estarán disponibles a principios del 2015[12]. Durante un episodio isquémico, el miocardio metaboliza la glucosa para obtener energía rápidamente. Sin embargo, esto interfiere con el metabolismo de la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en una respuesta inflamatoria adversa, que contribuye a la fase de lesión por reperfusión[13]. Si esta respuesta está mediada por completo a través de la MPTP es incierto. Después de los resultados negativos con la infusión de glucosa insulina-potasio (terapia GIK) en

Autor para correspondencia:
Prof. Dr. Valentín Fuster. One Gustave L. Levy Place, PO Box 1030, New York, NY 100296574, USA. *e-mail:* valentin.fuster@mssm.edu
Prof. Dr. Felipe Martínez. Av. Colón 2057 (5000) Córdoba, Argentina. *e-mail:* secretaría@damic.com.ar

22.000 pacientes con IAM ST[14], los investigadores del trial **IMMEDIATE** probaron el efecto de la terapia GIK administrada por los servicios médicos de emergencias durante la transferencia a un hospital de más de 400 pacientes con isquemia[15]. En comparación con el placebo, la administración de GIK durante 12 hs no se asoció con una mejoría en la supervivencia a 30 días, pero se asoció con una tasa reducida de manera significativa del resultado compuesto de paro cardíaco y mortalidad hospitalaria. Actualmente se está evaluando el potencial efecto cardioprotector de los bloqueadores β en la disminución de la lesión por reperfusión. En los ensayos con IAM ST antes de la era de la reperfusión, los bloqueantes β demostraron su beneficio clínico a largo plazo, incluyendo una reducción en la mortalidad y la incidencia de arritmias fatales. En el estudio de reperfusión **COMMIT** los bloqueadores β se iniciaron tardíamente (promedio 10 hs) después de IAM ST, y no tuvieron ningún efecto sobre el tamaño del infarto[16]. Por el contrario, los datos de modelos animales han demostrado que el bloaqueador β1 selectivo metoprolol reduce notablemente el tamaño del infarto sólo cuando se administra temprano (<6 h) y por vía intravenosa antes de la reperfusión[17]. Se investigó esta estrategia en el estudio **METOCARD-CNIC**, que incluyó 270 pacientes con IAM ST anterior, que estaban en clase Killip ≤ II y recibieron ATPC primaria[18-20]. El metoprolol redujo el tamaño del infarto (evaluado por resonancia magnética y enzimas cardiacas), las indicaciones para el implante de cardiodesfibrilador, y el número de reingresos a causa de insuficiencia cardíaca. Estos resultados llevaron al diseño de un gran estudio de más de 4.000 pacientes con IAM ST en nueve países europeos, impulsado para detectar diferencias en el punto final primario compuesto de muerte cardiaca y reingreso hospitalario debido a insuficiencia cardíaca cuyo inicio está previsto para el 2015. El efecto beneficioso de los bloqueadores β en esta primera fase de reperfusión se ha atribuido a la producción de óxido nítrico, tal vez contrarrestando el MPTP[21]. Esta terapia de bajo costo podría tener un efecto socioeconómico importante por la reducción del número de pacientes que requieren intervenciones costosas para tratar la insuficiencia cardiaca después de un IAM, o prevenir la muerte súbita.

Predicción: El tamaño del IAM es el resultado de una lesión de isquemia-reperfusión. La lesión por reperfusión es el próximo reto terapéutico. De esta manera, se podría reducir la lesión de isquemia-reperfusión en pacientes con IAM ST.

ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

En la década de 1980 la cirugía de bypass aorto-coronario era considerada superior a la terapia médica óptima (OMT) en pacientes con enfermedad coronaria estable (ECE) y al menos dos de las siguientes variables clínicas anormales: disfunción ventricular izquierda, enfermedad de tres vasos, o isquemia clínicamente significativa, sobre la base de tres grandes estudios aleatorizados (CASS, VA, y European)[22-24]. En la década de 1990, se realizaron una serie de estudios para demostrar la no inferioridad de la ATPC sobre la cirugía (CABG). En la década de 2000, se desarrollaron una serie de estudios clínicos seminales que han tenido una gran influencia para nuestra compresión de la ECE[25]. Como resultado de estos estudios, han surgido algoritmos de tratamiento que incorporan la complejidad anatómica (Escala de riesgo de Sintax), la detección de la isquemia intravascular medida por la reserva fraccional de flujo (FFR), y aspectos clínicos como la presencia de disfunción ventricular izquierda, la isquemia global y las co-morbilidades (Score de Riesgo Clínico). Aunque la aplicación de estos algoritmos clínicos puede tomar tiempo, los datos de estos ensayos resaltan la increíble complejidad de las estrategias que se requieren para lograr beneficios terapéuticos significativos. Después del estudio **SYNTAX**, diversos ensayos han demostrado el valor del Score de Riesgo SYNTAX para pacientes estables pero con enfermedad coronaria compleja o de múltiples vasos, en especial para la indicación de stents liberadores de fármacos o cirugía de bypass coronario[26-27]. La puntuación SYNTAX se puede utilizar para evaluar la complejidad de la anatomía coronaria desde la perspectiva de las intervenciones potenciales, y los investigadores han demostrado que los pacientes con puntuación muy complejo o moderadamente compleja (SYNTAX >33 o 22-33, respectivamente) tienen mejores resultados cuando se someten a cirugía de bypass coronario en lugar de ATPC[27]. Como excepción, con una puntuación SYNTAX intermedio de 22-33 en pacientes con enfermedad de tronco izquierdo clínicamente significativa podría indicarse ATPC en lugar de CABG. En la actualidad se recomienda en un paciente que es candidato apropiado para ATPC, la medición del FFR a través de cada lesión estenótica. Según los estudios FAME, la ATPC puede ser considerada en lugar de la OMT si la diferencia de presión a través de la estenosis coronaria bajo hiperemia es indicativo de isquemia (FFR ≤0.8)[28]. Los investigadores del estudio FREEDOM estudiaron 1.900 pacientes con enfermedad de múltiples vasos y diabetes mellitus. En estos pacientes, la cirugía de bypass coronario fue superior a la ATPC, independientemente de la complejidad anatómica o la puntuación SYNTAX[29]. Las mortalidad y las tasas de infarto de miocardio y revascularización repetida se redujeron con CABG, pero la tasa de accidente cerebrovascular precoz (<3 días después de la cirugía) se incrementó. Además, la CABG fue más rentable que la ATPC en el largo plazo[30].

Para pacientes de bajo riesgo estables con ECE no complicada, una estrategia de tratamiento basado en OMT, en lugar de un enfoque de revascularización podría ser una buena alternativa. En el estudio **COURAGE**, los investigadores compararon una estrategia de ATPC más OMT vs solo OMT; no existieron diferencias significativas en el punto final primario (mortalidad por cualquier causa e IAM no mortal) entre los dos grupos durante el seguimiento (mediana de 4,6 años)[31]. Junto con los resultados de otros estudios similares, como BARI 2D en pacientes con diabetes, estos datos apoyan el uso de la OMT como una alternativa viable a la revascularización[32]. Sin embargo, en los es-

tudios **FREEDOM**, **COURAGE** y **BARI 2D** sólo ~ 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes logra los objetivos de tratamiento para la presión arterial, los niveles de lípidos, y el control glucémico[29,31-33].

Predicción: En los pacientes con ECE, pero compleja, cuanto mayor es la complejidad de la enfermedad mejores son los resultados con CABG en comparación con la revascularización por ATPC. A medida que la complejidad de ECE disminuye, la ATPC guiada por FFR se convierte en una estrategia razonable. Sin embargo, la FFR sólo se puede utilizar para cuantificar la isquemia a través de lesiones estenóticas epicárdicas. La evaluación no invasiva de la reserva de flujo coronario mediante las tecnologías de TC, la RM y PET será cada vez más utilizada para cuantificar tanto la isquemia epicárdica como la microvascular[34-35]. Para ECE no complicada el OMT inicial será una estrategia frecuente, sobre todo en personas de edad avanzada no sintomáticas. Sin embargo, en todos los pacientes sometidos a revascularización, OMT será de la mayor importancia.

POLIPILDORA PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

La mala adherencia a la medicación y un estilo de vida saludable es un importante problema clínico: <50% de los pacientes con enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes, o ECE se adhiere al tratamiento prescripto[33,36-38]. La no adherencia se cree que representan U$ 290 mil millones en gastos anuales de atención de salud en USA[39]. Varios factores pueden influir en la adherencia del paciente a la medicación, como la carga económica, la complejidad del tratamiento, y el número de pastillas que un paciente debe tomar cada día. Tres estrategias diferentes para la combinación de fármacos a dosis fijas o "polipíldora" se han sugerido. En su propuesta inicial, Wald y Law afirmaron que una polipíldora incluyendo seis componentes activos administrados en cada individuo de edad >55 años reduciría la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) por > 80%[40]. Será difícil que este enfoque "tipo vacunación" pueda probarse adecuadamente. Posteriormente, otras estrategias han sido sugeridas para la "prevención primaria" en individuos sin enfermedad cardiovascular previa, que se encuentran en alto riesgo, y varios estudios piloto sobre esta temática han comenzado[36,41]. Sin embargo, es poco probable que este enfoque tenga éxito en una población heterogénea. Una tercera estrategia es el uso de una polipíldora para prevención secundaria, con el objeto de aumentar la adherencia en una población con enfermedades cardiovasculares que están obligados a tomar cada componente de la polipíldora. Inclusive, antes de completar un estudio internacional, aleatorizado, controlado, en pacientes después de un infarto de miocardio, la polipíldora TRINOMIA® (Ferrer Internacional, España), que contiene aspirina, una estatina y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, fue el primer producto en ser aprobado en siete países, sobre la base de que se prevé que esta estrategia producirá mejoras sustanciales para la salud y los costos[42-44]. Aunque su real costo-efectividad debe ser examinado sistemáticamente en ensayos clínicos, también se deberán valorar los resultados sobre eventos duros, la calidad de vida y los aspectos económicos de estas terapias.

Recientemente se publicaron los resultados del **estudio FOCUS** (Fixed Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention). FOCUS se llevó a cabo en cinco países (España, Italia, Argentina, Brasil y Paraguay) con el objetivo de estudiar los factores que impiden una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en una cohorte de pacientes post IAM, así como investigar el efecto de la polipíldora en la adherencia y control de los factores de riesgo. En Sudamérica el estudio fue coordinado por Instituto DAMIC y contó con la colaboración de Fundación Rusculleda y la Federación Argentina de Cardiología. FOCUS fase 1 incluyo 2118 pacientes con el objetivo de elucidar los factores que interfieren con una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en prevención secundaria tras un IAM. Adicionalmente, 695 pacientes de fase 1 fueron aleatorizados en un ensayo clínico (fase 2) con el fin de probar el efecto de una polipíldora (compuesta por aspirina 100mgs, simvastatina 40mgs y ramipril 2.5, 5 ó 10 mgs) comparado con los tres fármacos por separado en adherencia, presión arterial y LDL-colesterol, además de seguridad y tolerabilidad en un periodo de 9 meses. Para ello, el punto final primario se definió como adherencia al tratamiento en la visita final medida mediante el cuestionario de Morisky Green, además del contaje de píldoras. En la fase 1, la adherencia al tratamiento cardiovascular por el método de Morisky Green fue de 45.5%. En un análisis de regresión multivariable, el riesgo de no ser adherente se asoció con edades menores de 50 años, depresión, seguir un tratamiento complejo, niveles bajos de apoyo social (especialmente notable en algunos grupos poblacionales de Sudamérica) y menores coberturas de seguro, con resultados consistentes en todos los países. En la fase 2, el grupo asignado a la polipildora mostró un incremento significativo en los niveles de adherencia tras 9 meses comparado con el grupo asignado a los tres fármacos por separado: 50.8% vs 41% (p=0.019; intention-to-treat population) y 65.7% vs 55.7% (p=0.012; per protocol population) bajo el punto final primario de atender la última visita y ser considerados adherentes mediante la combinación de Morisky Green y contaje de píldoras. Los niveles de adherencia también fueron significativamente mayores en el grupo polipíldora cuando se usó el método de Morisky Green de forma aislada (68% vs. 59%, p=0.049). El estudio no encontró diferencias significativas en los puntos finales secundarios en niveles de presión arterial sistólica (129.6 vs 128.6 mmHg), niveles medios de LDL-colesterol (89.9 vs 91.7 mg/dL), efectos adversos serios (23 pacientes [6.6%] vs. 21 pacientes [6%]) o muerte (1 paciente, 0.2% en cada grupo). En conclusión, en prevención secundaria tras un IAM, comparado con los tres fármacos por separado, la estrategia de tratar con una polipíldora aumenta significativamente la adherencia al tratamiento medida mediante ambos métodos, poniendo de relevancia la utilidad de dicha estrategia, particularmente útil en poblaciones con dificultades para acceder a la medicación, como es el caso de varias regiones en Sudamérica[45-46].

Predicción: En los sistemas de atención de salud que se

están volviendo cada vez más complejo y costoso, se hará hincapié en los mecanismos para alentar a los pacientes a seguir las recomendaciones médicas. La polipíldora para la prevención secundaria ya ha llegado y está siendo probada a nivel mundial en países de altos, medios, y bajos ingresos.

INTERVENCIONES VALVULARES

Las terapias basadas en catéter para la enfermedad cardíaca valvular, incluyendo la valvuloplastía con balón de las válvulas pulmonar, mitral y aórtica, han estado en uso clínico durante más de 3 décadas. Ahora, el reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVI) y la válvula pulmonar está alterando dramáticamente el cuidado de adultos con estenosis valvular aórtica degenerativa y de los pacientes jóvenes con enfermedad de la válvula pulmonar, respectivamente. Por otra parte, los avances en la reparación percutánea de la válvula mitral o de su sustitución (TMVR) podrían dar lugar a un procedimiento paliativo exitoso en pacientes con regurgitación mitral sintomática o clínicamente significativa. Actualmente, los enfoques percutáneos para tratar la insuficiencia mitral en pacientes de bajo riesgo, como las personas con valvas flail, parece probable que puedan superar en manos expertas a la reparación de la válvula mitral quirúrgica. El TAVI surgió en forma experimental hace más de 20 años, y el primer procedimiento en un paciente se realizó 10 años atrás[47-48]. La evolución tecnológica progresiva en los siguientes 5 años ha llevado a la difusión generalizada de TAVI en Europa y los EE.UU, ambos apoyados por su sin precedentes rápida aprobación por las autoridades apropiadas[49]. En los EE.UU, el uso de TAVI se basa en el beneficio indiscutible tanto del balón expandible (SAPIEN®; Edwards Lifesciences Corporation, EE.UU.), como de los autoexpandibles (CoreValve®; Medtronic CV Luxemburg Sarl, Luxemburgo). Estos dispositivos son considerados en pacientes inoperables debido al alto riesgo del reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica[50-51]. Además, los resultados de los dispositivos para TAVI expandibles y autoexpandibles no son inferiores, y en algunos aspectos pueden ser superiores a la sustitución quirúrgica de la válvula aórtica en pacientes con alto riesgo[52-53]. Hasta el momento, los datos son alentadores y predictivos de mayor desarrollo tecnológico y clínico[52]. Los enfoques bajo investigación para TMVR incluyen una serie de tecnologías, pero el MitraClip® de borde a borde (Evalve, EE.UU.), puesto de moda luego de que un método quirúrgico directo, que se basa en la sutura aproximación de las valvas para crear una válvula de orificio doble, ha sido objeto de investigación más intensiva en humanos[53-54]. Aunque la experiencia del registro en Europa y los EE.UU[55-56], ha sido alentadora, se ha reportado sólo un ensayo aleatorio del dispositivo MitraClip® en pacientes con regurgitación mitral. Los investigadores del estudio pivotal **Everest II**, asignaron al azar 279 pacientes con regurgitación mitral crónica clínicamente significa (secundaria a mala coaptación de lo mamelones medios de la valvas anterior y posterior) a TMVR con el MitraClip® o reparación quirúrgica abierta. A los 12 meses, el punto final compuesto (ausencia de muerte, de cirugía para disfunción de la válvula mitral, y regurgitación mitral grado 3 ó 4) se alcanzó en el 55% de los pacientes del grupo MitraClip® (impulsada por una necesidad de cirugía en el 20% de los casos), en comparación con el 73% del grupo quirúrgico[57]. A los 4 años, la mortalidad por cualquier causa fue similar en ambos grupos, pero la regurgitación mitral de grado 3 ó 4 residual se produjo en el 21% del grupo MitraClip® comparado con el 9% del grupo quirúrgico[58]. Estudios no aleatorios adicionales y registros de pacientes de muy alto riesgo con regurgitación mitral degenerativa o funcionalmente severa son alentadores, y apoyan aún más la investigación tecnológica y clínica[59]. El dispositivo MitraClip® fue aprobado en Europa en 2008, y en los EE.UU en 2013, pero sólo para los pacientes con regurgitación mitral degenerativa que están en un riesgo quirúrgico prohibitivamente alto y cumplan criterios de elegibilidad anatómica[59].

Predicción: Tres preocupaciones principales sobre TAVI deben ser abordados. En primer lugar, la tasa de ictus e infarto cerebral silente asociado a TAVI debe reducirse mediante el desarrollo de dispositivos de protección embólica para ser probados en ensayos clínicos[60]. En segundo lugar, la regurgitación paravalvular aórtica (grado ≥ 2), que se asocia con una mayor mortalidad en el contexto de las múltiples comorbilidades, que debe reducirse mediante el desarrollo de una nueva generación de válvulas más seguras, y al mismo tiempo, mejorar nuestra comprensión y acercamiento a las comorbilidades[61-62]. En tercer lugar, deben realizarse ensayos clínicos controlados para determinar si las indicaciones para TAVI pueden ampliarse, por ejemplo, para incluir pacientes con estenosis aórtica en riesgo intermedio (la cohorte **PARTNE II** A y el ensayo **SURTAVI**), para aquellos con bioprótesis aórticas degradadas y en pacientes con regurgitación aórtica[54, 63-65]. Por el contrario, los avances en TMVR podrían conducir a procedimientos paliativos exitosos en pacientes seleccionados con regurgitación mitral sintomática clínicamente significativas. Los ensayos **COAPT** y **RESHAPE-HF** se han dirigido a evaluar MitraClip® en pacientes sintomáticos de muy alto riesgo quirúrgico y que tienen regurgitación mitral funcional con función ventricular izquierda reducida[64-65].

MECANISMOS Y TRATAMIENTO DE LA FIBRILACION AURICULAR

El riesgo global, la incidencia y la prevalencia de fibrilación auricular así como la mortalidad asociada han aumentado progresivamente entre 1990 y 2010[66-67], con importantes implicancias para la salud pública[68]. Tradicionalmente, los desarrollos en el campo de la FA han implicado nuevos enfoques farmacológicos para controlar la arritmia, y nuevos fármacos anticoagulantes orales para prevenir la apoplejía. El problema con estas estrategias pragmáticas es que los fármacos antiarrítmicos no apuntan a mecanismos fundamentales, no son bien tolerados, y tener distintos efectos adversos, algunos potencialmente letales. Al igual que con los anticoagulantes orales convencionales, los nuevos an-

ticoagulantes orales (apixaban, dabigatrán, edoxabán y rivaroxaban) se utilizan sobre la base de las puntuaciones de los factores de riesgo estratificados, como CHADS2-VASC, sin una clara comprensión de los mecanismos subyacentes de la trombosis[69]. Las guías 2014 de AHA / ACC / HRS y las directrices ESC 2013 enfatizan estos enfoques duales, aunque empiezan a mostrar una tendencia, una preferencia por los primeros procedimientos de ablación de la FA y la consideración del cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo para la prevención del ictus[69-70]. Sin embargo, un reto inminente es mejorar nuestra comprensión de los mecanismos que conducen a la FA y la apoplejía, mecanismos que implicarían una perspectiva genética, molecular, estructural y dinámica que podría permitir la predicción temprana y el manejo de la FA. La naturaleza familiar o hereditaria de la FA ahora se ha establecido. Una historia familiar de FA puede duplicar el riesgo de fibrilación auricular en los hijos, y esta asociación es uno de los grandes triunfos de los grandes estudios de asociación genómica[71-72]. Nueve regiones de susceptibilidad se han identificado en ocho cromosomas que implican a los genes que codifican factores de transcripción involucrados en canales iónicos cardíacos y otras moléculas de señalización en la patogénesis de la FA. Por ejemplo, varios polimorfismos de nucleótidos únicos en el locus del cromosoma 4q25 confieren riesgo de FA, independientemente uno de otro, y en combinación aumentan el riesgo de la FA de manera aditiva[71-72]. Es necesario identificar otras variantes causales genéticas y moleculares en trabajos futuros. La obesidad, la miocarditis y la fibrosis han surgido como etiologías importantes de FA. La obesidad sistémica ha sido reconocida como un factor de riesgo para FA, pero el mecanismo subyacente es incierto. Las observaciones indican que un importante mecanismo de la FA asociada a la obesidad es la estrecha relación entre el volumen del tejido adiposo epicárdico periatrial (que se puede medir mediante TC multidetectores) y la inflamación, indicada por la presencia de infiltrados inflamatorios en la pared auricular y niveles de marcadores inflamatorios aumentados como la proteína C-reactiva y las interleuquinas[73]. La asociación de tejido adiposo epicárdico con FA parece ser independiente de la presencia de hipertensión, diabetes, o agrandamiento de la aurícula izquierda. La reducción de peso ha resultado en una disminución sustancial del riesgo de FA[74]. La fibrosis miocárdica atrial, tal vez como resultado de insultos inflamatorios previos, ha sido descripta en un número de pacientes con FA, incluyendo las FA solitarias[75]. Estos datos se confirman por los hallazgos intraoperatorios y de autopsias, por estudios de cartografía electroanatómica y RMI con realce tardío[73]. Diversos hallazgos sugieren que algunos tipos de miocardiopatía atrial podrían ser el resultado de etiologías similares a los que llevan a miocardiopatías dilatadas ventriculares. Algunas de las características morfológicas y funcionales de la aurícula izquierda y la orejuela auricular izquierda están evolucionando como predictores importantes de FA recurrente e infarto cerebral. La función contráctil auricular izquierda medida mediante ecocardiografía transtorácica 2D es un predictor independiente y uno de los más importantes de FA recurrente, inclusive superando al volumen auricular[76]. Independientemente de la FA, la fracción de vaciamiento auricular izquierda evaluada mediante ecocardiografía transtorácica 3D, está fuertemente asociada con la detección subclínica de infartos cerebrales detectada por RMI[77]. Además, los pacientes con FA paroxística o persistente tienen una mayor prevalencia de infartos cerebrales subclínicos y peor rendimiento cognitivo que los individuos en ritmo sinusal normal[78]. Los pacientes con un apéndice auricular izquierdo muy irregular, en forma de "coliflor" usando TC con contraste o MRI, son mucho más propensos a tener un evento embólico, incluso después de controlar por las comorbilidades y la puntuación CHADS2, que los que tienen una morfología en "ala de pollo"[79]. Por último, un gran orificio de la orejuela auricular izquierda (medido con contraste CT) se asocia con una velocidad de flujo sanguíneo lento en la orejuela izquierda (evaluada mediante ecocardiografía transesofágica), y un aumento de la predisposición al infarto cerebral[80].

Predicción: Enfoques farmacológicos clásicos en FA para controlar el ritmo cardíaco o la frecuencia y el estado de la coagulación están bajo una lenta transición hacia enfoques mecánicos, tales como procedimientos de ablación temprana y cierre de la orejuela auricular izquierda percutánea. Un reto en investigación inminente es mejorar nuestra comprensión de los mecanismos que conducen a la FA y el accidente cerebrovascular, un proceso que implicará nuevas tecnologías "ómicas" y de imagen para determinar los aspectos genéticos, moleculares, estructurales y dinámicos de la enfermedad. La inversión en este tipo de investigación dará lugar a una mejora de la predicción y la gestión de la FA.

EN INSUFICIENCIA CARDIACA

En los últimos años se han investigado varios nuevos compuestos para intentar prevenir el avance o mejorar el pronóstico en insuficiencia cardiaca. La mayoría son intervenciones directas o indirectas en el sistema renina angiotensina aldosterona, u otras muy específicas a nivel del metabolismo de los miocitos[81-82]. Entre ellas los ahora correctamente denominados antagonistas del receptor mineralocorticoideo (MRA), fueron los más consolidados de la década pasada, y aún mantienen un perfil de optimismo para el futuro inmediato[83-84]. Más recientemente serelasina y ularitide aparecen como drogas con mecanismos interesantes y primeros resultados que alientan la esperanza de ser nuevas armas para tratar a una de las causas de mayor hospitalización y mortalidad después de los 65 años[85-86]. Pero talvez el resultado más optimista fue el publicado por los investigadores del estudio **PARADIGM**[81,86]. El mismo demostró una clara superioridad de LCZ696 (inhibidor de la angiotensina y de la neprilisina) sobre el enalapril en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y baja fracción de eyección. La muy significativa diferencia del inhibidor dual fue consistente no sólo en todo tipo de mortalidad y hospitalización por insu-

ficiencia cardiaca, sino en la mayoría de los puntos finales secundarios. Sin dudas estos resultados abren un futuro promisorio para esta nueva intervención en los próximos 10 años. Al margen de los recursos farmacológicos, y como está claramente explicado en otra parte de este artículo, sin dudas el mejor enfoque para la insuficiencia cardiaca es su prevención; y particularmente evitar la progression de las dos principales cusas, que son la ateroesclerosis y la hipertensión arterial.

TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA AGRESIVA

La hipertensión es el mayor factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y ataque cerebral a nivel mundial[87]. A pesar de las recomendaciones de las guías, ~ 50% de los pacientes con hipertensión no tienen su condición controlada correctamente[88]. Sin embargo, los enfoques sistemáticos, tal como se utilizan en numerosas comunidades en los EE.UU., están empezando a mostrar sus resultados. El registro Kaiser Permanente Northern California (KPNC) incluye ~ 650.000 pacientes que participaron en un programa multifacético de hipertensión, que incluye un registro completo, el desarrollo y la puesta en marcha de métricas de desempeño, directrices basadas en la evidencia, y asistencias a las visitas médicas para la medición de la presión arterial[89]. El programa se asoció con un aumento significativo en el control de la hipertensión en comparación con las frecuencias de control a nivel nacional. Además, con independencia del tratamiento farmacológico iniciado, tanto en el registro KPNC como en el US National Health and Nutrition Survey 2001-2010, las combinaciones en una píldora única y la combinaciones de múltiples píldora se asociaron con una mejora significativa en el control de la presión arterial en comparación con la monoterapia[90].

Las guías basadas en las evidencias de Estados Unidos del 2014 para el manejo de la presión arterial elevada, tanto como las guías de AHA / ACC 2013 para el tratamiento del colesterol se basan estrictamente en los ensayos clínicos y no en datos de observación[91-92]. Las directrices apoyan el tratamiento de pacientes con hipertensión de edad ≥60 años con un objetivo de presión arterial de <150/90 mmHg, y los de edad <60 años, así como aquellos con diabetes o no diabético, enfermedad renal crónica, sin importar la edad, con un objetivo de <140/90 mmHg[91, 93]. Del mismo modo, las directrices del 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) / ESC para el manejo de la hipertensión arterial tiene un objetivo unificado de <140/90 mmHg[94]. En ambos continentes, el tratamiento farmacológico fue recomendado para individuos que presentan una presión arterial sistólica > 130 mmHg, un enfoque aún defendido por un gran número de expertos[95-96]. Se plantea que los estudios observacionales étnicos específicos de la enfermedad deben ser reconsiderados para una mayor clarificación de las recomendaciones. Un amplio conjunto de información documenta la presencia de una relación directa entre el consumo de sodio, la presión arterial, y los eventos cardiovasculares[97-98]. Un informe del Instituto de Medicina de los EEUU apoya una ingesta de sodio ideal para la población general de 1.5 a 2.3 g por día[99]. Aunque algunas organizaciones profesionales abogan por una menor ingesta de sodio, como la AHA y la Asociación Médica de Estados Unidos, un consenso en evolución afirma que dicha indicación no es factible[100-101]. Sólo ~ 1% de los adultos en los EEUU tienen un consumo de sodio tan bajo como 1,5 g por día, y <10% tienen una ingesta <2.3 g por día[102]. Sin embargo, sobre la base de un enfoque responsable de la industria alimentaria y el apoyo del Departamentos de Salud, podemos esperar que incluso una pequeña reducción en la ingesta promedio de sodio en la dieta de toda la población se traducirá en una mejora importante de la salud cardiovascular[103]. El Consenso de Acción del Reino Unido sobre la sal y el programa de salud es un buen ejemplo de la labor destinada a este objetivo[104-105].

La denervación simpática renal o ablación de los nervios renales se ha convertido en la nueva tendencia en la hipertensión y la cardiología intervencionista. Sobre la base de una serie de estudios longitudinales, la ablación de los nervios renales es sin duda eficaz en un número sustancial de pacientes con hipertensión resistente y mediada por hiperactividad simpática[106]. La ESH y la ESC han publicado declaraciones de posición en un esfuerzo para aclarar los criterios de elegibilidad (107-108). Sin embargo, estudios ciego, con simulación enmascarada, no se habían realizado hasta el estudio **Symplicity HTN-3**[109]. Inesperadamente, en este ensayo aleatorio con 535 pacientes con hipertensión resistente no se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica a los 6 meses en pacientes que recibieron ablación del nervio renal en comparación con un grupo de control simulado[109]. Entre las preguntas que quedaron planteadas por este ensayo están si la simpatectomía era técnicamente eficaz, si el grupo control simulado se hizo más adherente (consciente o inconscientemente) al régimen farmacológico, y si la selección de los pacientes debe ser refinada en el futuro.

Predicción: La hipertensión es un factor de riesgo predominante para las enfermedades cardiovasculares en nuestra sociedad, por lo que nuestro enfoque de la hipertensión debe ser multifacético, incluyendo los registros completos de datos, intercambio de métricas de desempeño, medición regular de la presión arterial, y la concientización de los beneficios de las combinaciones de pastillas. Aunque los criterios y directrices de elegibilidad continuarán estimulando el debate, un esfuerzo por reducir el consumo de toda la población de sodio en la dieta a través de iniciativas de la industria alimentaria y del gobierno debe ser obligatorio. Tres cuestiones deberían abordarse en los próximos años. ¿Cuál es la presión arterial ideal para las personas con enfermedades específicas o de grupos étnicos en particular? ¿Qué estrategias impulsadas por la comunidad podrían tener éxito? ¿Cuál es el papel de la sal en la hipertensión, y cuán urgente es la necesidad de programas de reducción de la sal? Finalmente, ~ 10% de los pacientes con hipertensión diagnosticada tienen hipertensión resistente; el reto será identificar el subgrupo de pacientes que van a responder a la ablación de los nervios renales.

COLESTEROL Y DIABETES

El papel general de colesterol HDL en la promoción de la salud vascular es ampliamente aceptado, pero los mecanismos moleculares de este efecto y la concentración óptima HDL en la sangre son inciertos[110]. Los efectos de elevar artificialmente los niveles de HDL con inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, la infusión de miméticos de HDL, la infusión de halopartículas de HDL, o la infusión de partículas de HDL sin lípidos son controvertidos y se encuentran bajo investigación[111-114]. Las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera línea para reducir el nivel de LDL-colesterol y reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico. Las guías 2013 ACC / AHA sobre colesterol abogan por la terapia de alta intensidad con estatinas en los pacientes de alto riesgo, y la terapia de intensidad moderada para las otras categorías de pacientes; mientras que fuera de los EEUU, las directrices recomiendan alcanzar los niveles objetivo de colesterol LDL en función de riesgo cardiovascular individual del paciente[92]. En cualquier caso, los objetivos terapéuticos no pueden ser alcanzados debido a la falta de adherencia de los pacientes a la medicación prescrita, la intolerancia o efectos adversos, o si el nivel de colesterol LDL se reduce en forma insuficiente.

La proproteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) se une a los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos, reduciendo así el aclaramiento de LDL-colesterol[102]. Tres anticuerpos monoclonales contra PCSK9 (alirocumab, bococizumab, y evolocumab) han demostrado bajar el nivel de colesterol LDL de forma espectacular en estudios en fase II cuando se administra solo o en combinación con una estatina, con buena seguridad y tolerabilidad[115]. Alirocumab, bococizumab y evolocumab se estudiaron en ensayos clínicos realizados en pacientes con o sin hipercolesterolemia familiar, en los programas Odissey, Spire y Profício, respectivamente. Los resultados de los tres anticuerpos están en proceso de evaluación en grandes ensayos cardiovasculares con 5 años de seguimiento: alirocumab en el ensayo ODYSSEY (n = 18.000), bococizumab en los ensayos **SPIRE-1** y **SPIRE-2** (combinados n = 18.300), y evolocumab en el estudio **FOURIER** (n = 22500)[115].

La obesidad y la diabetes están estrechamente relacionados, y su control es una desafío creciente[116-117]. En el estudio **FREEDOM** se incluyeron a nivel mundial 1.900 pacientes con diabetes y EAC, el IMC promedio fue de 29,7 kg/m2, cerca de la definición de obesidad (IMC >30 kg/m2), y otros factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico (como la hipertensión y la dislipidemia) también eran frecuentes[33]. Después de 1 año de seguimiento, sólo el 8% de los pacientes habían alcanzado un adecuado perfil de factores de riesgo, incluyendo el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Datos similares se observaron en los pacientes con diabetes en los estudios más contemporáneos **COURAGE** y **BARI 2D**[33]. Dada la alta prevalencia de obesidad y diabetes, así como las dificultades en el control de ellos a partir de cambios en el estilo de vida y el uso de drogas, la posible aplicación de la cirugía bariátrica ha sido sugerida por algunos médicos. Después de unos limitados, pero prometedores, estudios para abordar esta cuestión, el ensayo aleatorizado **STAMPEDE**, liderado por la Clínica Cleveland, OH, EE.UU, se llevó a cabo, con la participación de 150 pacientes que eran obesos y tenían diabetes tipo 2 no controlada[118]. La terapia médica intensiva más cirugía bariátrica resultaron en una reducción del peso y control de la glucemia de un modo significativamente mayor que en los pacientes que sólo recibieron terapia médica. Este beneficio en el grupo de cirugía bariátrica se ha extendido a otros factores de riesgo implicados en el síndrome metabólico (como la presión arterial y el nivel de LDL-colesterol).

Predicción: Las estatinas son la terapia de primera línea para reducir el nivel de colesterol LDL, pero este enfoque no es factible en un número sustancial de pacientes. Es posible que los anticuerpos monoclonales PCSK9, administrados por vía subcutánea cada 2 semanas o cada mes, serán la solución en pacientes que son intolerantes o experimentan efectos adversos cuando se toman las estatinas, y en aquellos que no alcanzan un nivel objetivo de colesterol LDL con estas drogas. Para los pacientes con hipercolesterolemia familiar, estos anticuerpos se convertirán en una panacea. El éxito de las investigaciones en curso de la cirugía bariátrica podría ser útil en la lucha contra la alta prevalencia de la obesidad y la diabetes, llevando a una reducción de eventos clínicos en estos pacientes.

INTERACCION CORAZON CEREBRO

Alrededor del 25% de todos los individuos de ≥55 años tienen una historia familiar de demencia, y el riesgo de por vida de la demencia para estas familias es de ~ 20%[119]. Sin embargo, independientemente de que la historial familiar esté presente o no, la enfermedad de los vasos de mediano y pequeño calibre, presumiblemente como resultado de factores de riesgo ambientales o cardiovasculares adquiridos, parece tener un papel importante en muchas de estos pacientes[120]. La MRI del cerebro indica la presencia de microinfartos en estos individuos, y las pruebas psicológicas revelan una declinación cognitiva[121]. La base de datos del Centro de Coordinación Nacional de Alzheimer de Estados Unidos sobre 5715 casos de autopsia con evaluación neuropatológico y cerebrovascular documenta que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen una alta prevalencia de arteriosclerosis de moderada a grave en el Polígono de Willis y en arterias más pequeñas, así como una alta prevalencia de grandes y múltiples microinfartos[122]. Diversos investigadores aplicando la evolución de las tecnologías de imagen no sólo confirman estos hallazgos, sino que también sugieren la participación de los pequeños vasos y la microcirculación[123].

Una alta prevalencia de infartos cerebrales silentes observados en MRI, presumiblemente como resultado de microembolias en los pequeños vasos, se ha observado en pacientes con FA, después de TAVR y otros procedimientos cardíacos, y en sujetos con disfunción ventricular izquierda[77-78, 124-125]. En el más largo y prolongado estudio prospectivo, que in-

cluyó 3381 adultos con edades basales entre los 18 y 30 años de 4 ciudades de USA, y con 25 años de seguimiento, se evaluó la función cognitiva a los 25 años (2010-2011) con la más sofisticada tecnología[126]. La exposición acumulativa de los factores de riesgo cardiovascular se asoció con alteraciones cognitivas[126]. Por el contrario, la evidencia disponible indica que la educación y un estilo de vida saludable son factores importantes para reducir el riesgo de demencia[127]. Sobre la base de información de imágenes neurovasculares, pruebas psicológicas, y neuropatología, existe una fuerte evidencia de una relación entre los factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la demencia. Es importante destacar que la demencia y el envejecimiento parecen compartir muchos factores de riesgo cardiovascular[128].

En 2009, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue otorgado a Blackburn, Greider y Szostak por su descubrimiento de cómo los cromosomas están protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa durante la replicación del ADN. Durante la división celular, existe un punto de unión entre los brazos del ADN donde los segmentos no pueden someterse a la síntesis, y los telómeros abordan este problema proporcionando un soporte para la replicación. Con el tiempo, los telómeros se vuelven tan cortos que no logran proporcionar este soporte y las nuevas células son menos funcionales o se convierten en "senescentes '. Como resultado, los telómeros no cumplen con su papel fisiológico y sobreviene una vulnerabilidad en forma de 'fragilidad' y aumento de la morbilidad y la mortalidad en un amplio espectro de enfermedades (tendencia a las infecciones, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y cáncer), al parecer secundarias a un fenotipo asociado a un modelo secretor de senescencia o al daño residual de las moléculas[129-130]. El acortamiento de la longitud de los telómeros y la posterior vulnerabilidad o senescencia probablemente explica parte del proceso molecular del envejecimiento. Un aspecto interesante es la asociación documentada entre el envejecimiento y diversos factores de riesgo cardiovascular, especialmente la obesidad, la falta de ejercicio y el consumo de cigarrillos. Todos estos factores están asociados con el estrés oxidativo, que puede contribuir al acortamiento del telómero[131].

Predicción: Dada la asociación emergente entre los factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, la demencia y el envejecimiento, la identificación de estrategias para promover la salud y la productividad en la vejez, y posiblemente, la detección del futuro riesgo de demencia, es uno de los retos más importantes que enfrenta la salud pública. La detección de la enfermedad de Alzheimer mediante análisis de sangre, exámenes de la vista, o pruebas de percepción de olores se están desarrollando en la actualidad, con un enorme potencial para modificar el curso natural de esta enfermedad[132]. Sin embargo, los factores sociales y de comportamiento modificables podrán incrementar la supervivencia y calidad de vida entre las personas mayores sólo cuando se logran tempranamente en la vida, de preferencia durante infancia[133].

PROMOCION DE LA SALUD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares y las no transmisibles asociadas fueron consideradas en algún momento como un problema que enfrentan sólo los países industrializados ricos. Juntas, califican actualmente como la principal causa de muerte mundialmente[134]. La gran mayoría (>80%) de estas muertes se producen en países de bajos y medianos ingresos[134]. Estas enfermedades afectan a las personas desde las aldeas rurales de África y la India, pasando por ciudades en Chile, hasta las principales ciudades de China, Europa y los EEUU[135]. Más allá de los riesgos humanos, también existen efectos económicos significativos: los ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes, las enfermedades relacionadas con el tabaco y otras enfermedades cardiovasculares asociadas son extremadamente costosas y están aumentando progresivamente en los gastos, amenazando tanto las finanzas personales como nacionales. Por ejemplo, se estima que el costo directo e indirecto total por enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares en los EEUU para 2010 fueron U$ 315 millones, con un incremento sustancial desde los 5 años previos[82]. Vivimos en un mundo que cambia rápidamente, y la salud y la enfermedad son parte de esta transformación. El envejecimiento de la población, la globalización, y la rápida urbanización están cambiando los patrones de enfermedad en todo el mundo. La transición epidemiológica de las enfermedades transmisibles a una carga de enfermedad crónica, caracterizada por altas tasas de obesidad, diabetes, tabaquismo e hipertensión, se está produciendo a un ritmo particularmente rápido en los países en desarrollo. Soluciones para los países de ingresos bajos y medianos necesitan ser iniciadas dentro de un corto período de tiempo, y este es un importante reto para la salud pública, dado que estas regiones tienen menos recursos y mayores desigualdades de salud que los países de altos ingresos. Por lo tanto, las comunidades cardiovasculares en los países de altos ingresos deben pensar y actuar globalmente, pero la comunidad mundial de la salud también debe actuar para combatir las enfermedades cardiovasculares. Como prioridad, debemos evaluar los factores que contribuyen a la profunda falta de coincidencia o "brecha de acción" entre la evidencia convincente de una epidemia de enfermedades cardiovasculares y la falta de medidas concretas para poner en práctica las acciones. El éxito es posible si los principales interesados en las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades crónicas asociadas, y otras áreas de la salud global pueden organizarse a nivel mundial, nacional y local para implementar las acciones necesarias para controlar el aumento mundial de las enfermedades cardiovasculares.

Dentro de este marco de acción, el Instituto de Medicina de los EEUU formó un comité para crear un conjunto de recomendaciones concretas para catalizar y centrar la acción en torno a este importante problema de salud global. El informe resultante, Promoción de la Salud Cardiovascular en el Mundo en Desarrollo, fue lanzado en 2.010, financiado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre, el in-

forme detalla las razones que explican el crecimiento exponencial de las enfermedades cardiovasculares asociadas, los comportamientos que contribuyen a ello, y se indica la manera de reducir la carga mundial de estas enfermedades[93]. Las 12 recomendaciones destacan la necesidad de nuevas herramientas, políticas nacionales y programas orientados a los resultados. Como seguimiento, en la edición de junio 2014 de la revista Scientific American, se proporcionan 12 ejemplos de programas que están funcionando con eficacia en estas recomendaciones[136].

Predicción: El éxito en la superación de la carga de la enfermedad cardiovascular requerirá los esfuerzos combinados de muchos colaboradores sostenido a lo largo de muchos años, incluyendo las principales partes interesadas en las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades crónicas asociadas, y otras áreas de la salud mundial, organizados a nivel mundial, nacional y local. El movimiento de los principales organismos de financiación, como la Fundación Gates, que tradicionalmente han restringido sus actividades a las enfermedades infecciosas, tenderá a proporcionar apoyo financiero a los programas para dejar el tabaco en todo el mundo en la próxima década.

TERAPIA CELULAR Y GENICA

Los campos de la terapia celular y génica para las enfermedades cardiovasculares han evolucionado a lo largo de las últimas décadas. En términos generales, la terapia genética cardiovascular saltó a la fama durante la década de 1990, con una serie de excitantes estudios en animales y estudios clínicos de fase temprana con resultados prometedores, y que conducen a una ola de entusiasmo por este enfoque. Luego, a finales de 1990, Jesse Gelsinger murió trágicamente de síndrome de dificultad respiratoria del adulto a los 18 años durante su participación en un estudio de terapia génica destinada a corregir un desorden metabólico[137]. Tales catástrofes afortunadamente no ocurrieron en los estudios cardiovasculares, pero este evento sonó como una campana de alerta, atemperando el entusiasmo de todos los investigadores que realizan ensayos de terapia génica. Posiblemente, una de las series más notable de estudios cardiovasculares a partir de ese período fue el programa de ensayos clínicos Translator[138]. Grines et al infundieron un preparado adenoviral que contiene 4 genes del factor de crecimiento de fibroblastos humanos (Ad5FGF-4) en las arterias coronarias de pacientes con enfermedad crónica anginosa estable, con el objetivo de estimular la angiogénesis y la reducción de la isquemia cardíaca[138]. Los estudios **AGENT I** y **II** mostraron resultados positivos, pero los estudios definitivos fase III, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, **AGENT III** y **IV** fueron negativos, y de hecho, no se completaron[138]. En muchos aspectos, los estudios **AGENT** reflejan la experiencia colectiva en el campo de la terapia genética cardiovascular durante ese período, con un inicio prometedor a partir de pequeños estudios que luego fallaron en mostrar eficacia en los ensayos de fase III. En conjunto, esta serie de acontecimientos llevó a una reevaluación y reagrupamiento crítico en torno al campo de la terapia génica en los años subsiguientes. Sin embargo, algunos conceptos importantes fueron extraídos: la seguridad es de suma importancia, se requieren vectores de administración mejorados, y la importancia de la entrega de terapias contra genes que afectan las vías de señalización de múltiples mediadores ascendentes, en lugar de hacia objetivos descendentes. Después de haber aprendido estas difíciles lecciones, enfoques de "segunda generación" parecen estar a punto de alcanzar nuestra meta de ver a la terapia génica entrar en la clínica. Tal vez el mejor ejemplo de la terapia génica sea SERCA2a que está siendo probado en los estudios de CUPID, en el que los investigadores han incorporado un refinado vector de liberación del gen (adenovirus-asociado tipo 1), junto con un bien validado objetivo cadena arriba que es central al manejo del calcio en los cardiomiocitos[139-140]. Después de haber recorrido con éxito a través de las fases I y II de los estudios con resultados prometedores, este enfoque está ahora siendo evaluado rigurosamente en un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, multinacional, dirigido por eventos[139-140]. Estos resultados son muy esperados y muchos clínicos creen que finalmente se está teniendo éxito en la generación de una eficaz y segura aplicación cardiovascular de la terapia génica para el uso clínico.

La historia de las terapias cardiovasculares con base celular no es diferente a la de la terapia génica. Impulsado por los resultados de estudios en animales y estudios clínicos de fase I, esta temática ha surgido con varios frentes durante la última década, observándose esfuerzos intensos particularmente dirigidos hacia la regeneración cardiaca en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Sin embargo, los estudios pivotales utilizando la "primera generación" de terapias con células mononucleares de médula han fallado generalmente en entregar resultados positivos. Tres estudios realizados por investigadores en el NIH y patrocinados por Cardiovascular Cell Therapy Research Network en EEUU mostraron hallazgos negativos utilizando poblaciones celulares mononucleares obtenidas de la médula de huesos[141-143]. Aunque otros estudios en humanos en fase III usando estas células y meta-análisis en curso han sugerido efectos clínicos positivos menores, se carece de pruebas clínicas convincentes de la eficacia de las células mononucleares derivadas de la médula ósea[144-146]. Buscando más adelante, las terapias con células de "segunda generación" se cree que pueden mantener abiertas las expectativas en esta línea de pensamiento. Una serie de estudios ha sugerido eficacia en fases tempranas de estudios clínicos cardiovasculares para células c-kit +, células madre mesenquimales, y células derivadas de cardioesfera[147-149]. Los investigadores están preparando ahora estudios de fase II-III para determinar la eficacia potencial de estos tres enfoques.

Predicción: Aunque las técnicas aún deben llegar a los ensayos en humanos, la aparición de estrategias de terapia celular de "tercera generación", las que implican el suministro de agentes biológicos dirigidos a estimular poblaciones de células madres o progenitoras cardiovasculares

endógenas in situ en lugar de administrar o inyectar células en sí mismas[150]. Otro enfoque potencial es dirigir la diferenciación de células madre pluripotentes humanas en cardiomiocitos funcionales, proporcionando una plataforma para la medicina regenerativa, la modelización de enfermedades, la ingeniería de tejidos, el desarrollo de fármacos, la detección y la toxicidad[151-152]. En general, el progreso no ha sido tan rápido y fluido como se esperaba inicialmente, pero hay mucho como para ser cautelosamente optimista en los campos de la terapia génica y celular cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Gara, PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol **2013**; 61: e78 - e140.
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J **2012**; 33: 2569-619.
3. Krumholz HM, Wan Y, Chen J, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995 - 2006. JAMA **2009**; 302: 767-73.
4. Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 2459-69.
5. Javadov S, Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. Cell Physiol Biochem 2007; 20: 1-22.
6. Ibanez B, Cimmino G, Prat-González S, et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. Int J Cardiol **2011**; 147: 428-32.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation **1986**; 74: 1124-36.
8. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. Lancet **2010**; 375: 727-34.
9. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J **2014**; 35: 168-75.
10. Breivik L, Helgeland E, Aarnes EK, et al. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. Basic Res Cardiol **2011**; 106: 135-45.
11. Piot C, Croisillie P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. N Engl J Med **2008**; 359: 473-81.
12. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502774 .
13. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation **2008**; 117: 2172-7.
14. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA **2007**; 298: 2399-405.
15. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucoseinsulinpotassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. JAMA **2012**; 307: 1925-33.
16. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet **2005**; 366: 1622-32.
17. Ibanez B, Prat-González S, Speidl WS, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. Circulation **2007**; 115: 2909-2916.
18. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. Circulation **2013**; 128: 1495-503.
19. Lunar IG, et al. Pre-reperfusion metoprolol administration diminishes CMR-quantified microvascular obstruction in STEMI patients undergoing PCI: role of neutrophil-platelet coaggregates inhibition [abstract]. J Am Coll Cardiol **2014**; 63 (Suppl.): A35.
20. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial. J Am Coll Cardiol **2014**; 63: 2356-62.
21. Aragón JP, Condit ME, Bhushan S, et al. Beta$_3$ adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation. J Am Coll Cardiol **2011**; 58: 2683-91.
22. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. N Engl J Med **1985**; 312: 1665-71.
23. Detre KM, Takaro T, Hultgren H, Peduzzi P. Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. Circulation **1985**; 72: V84–V89.
24. Varnauskas E. Survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. Circulation **1985**; 72: V90-V101.
25. Kovacic JC, Castellano JM; Fuster V. Cardiovascular defense challenges at the basic, clinical, and population levels. Ann N Y Acad Sci **2012**; 1254: 1-6.
26. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 961-972.
27. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet **2013**; 381: 629-38.
28. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med **2009**; 360: 213-24.
29. Farkouh ME, Domansky M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med **2012**; 367: 2375-84.
30. Magnuson EA, Farkpuh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease results from the FREEDOM trial. Circulation **2013**; 127: 820-831.
31. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med **2007**; 356: 1503-16.
32. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med **2009**; 360: 2503-15.
33. Farkouh M E, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. J Am Coll Cardiol **2013**; 61: 1607-15.
34. Gaur S, et al. Reproducibility of invasively measured and non-invasively computed fractional flow reserve [abstract]. J Am Coll Cardiol **2014**; 63 (Suppl.): A999.
35. Ahmadi A, et al. Does prognosis change depending on number and composition of non obstructive plaques? Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcome: an international multicenter registry (CONFIRM) [abstract]. J Am Coll Cardiol **2014**; 63 (Suppl.): A980.
36. Sanz G, Fuster V. Prevention: Polypills for cardiovascular prevention: a step forward? Nat Rev Cardiol **2013**; 10: 683-4.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

PATROCINANTES

Bagó

Baliarda

Casasco

Elea

Gador

Ivax Argentina

Mastellone Hnos.

Novartis Argentina

Raffo

Roemmers

Sidus

Temis Lostaló



Cincuentenario
de la
Federación Argentina de Cardiología

1965-2015