

Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2023

2023 Dr. Pedro Cossio Foundation Award

JORGE LERMAN^{MTSAC}

El 49° Congreso Argentino de Cardiología se llevó a cabo con su éxito habitual entre el 19 y el 21 de octubre del 2023. El Comité Científico seleccionó 4 trabajos como candidatos a obtener el Premio Cossio correspondiente a este año y resultó ganador el siguiente trabajo:

Eficiencia diurética inicial como predictor de resistencia a diuréticos y evolución clínica en insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

Cristhian Scatularo, Luciano Battioni, Analia Guazzone, Guillermina Esperón, L. Corsico, Pablo Alcantara Costas, Hugo Grancelli

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) es una de las causas frecuentes de internación en Unidad Coronaria. Consiste en la aparición o agravamiento de síntomas y/o signos de congestión y/o hipoperfusión sistémica. Es una condición clínica grave que requiere establecer un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, con alta mortalidad si no se interviene con celeridad. El tratamiento esencial está dado por los diuréticos de asa, destinado a lograr la adecuada descongestión y restablecer la estabilidad clínica. Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (1) y el Consenso de Insuficiencia Cardíaca de SAC (2) establecen para estas drogas una recomendación Clase I, nivel de evidencia C (o sea consenso de expertos). Ello se debe a la reducida evidencia existente acerca de la reducción de morbimortalidad con diuréticos. El recientemente publicado estudio ADVOR sugiere una significativa reducción de eventos con acetazolamida, un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica. (3) Adicionalmente se indica oxigenoterapia y eventualmente vasodilatadores, vasopresores, inotrópicos o recursos mecánicos. La severidad de la ICAD se relaciona (entre otros parámetros) con la intensidad del tratamiento diurético necesaria para compensarla. Cuanto mayor sea la dosis requerida, por resistencia a los diuréticos (RD), más grave será la situación. (4) Por otra parte, una de las maneras de evaluar la eficacia del tratamiento es cuantificar el volumen urinario

o descenso de peso alcanzados. Sin embargo, estos parámetros considerados aisladamente podrían ser subrogantes inadecuados de efectividad terapéutica ya que podría haber factores confundidores asociados. Por ese motivo se introdujo el concepto de eficiencia diurética (ED), que es la relación entre ambos. Consiste en calcular el cociente entre el valor alcanzado de volumen urinario o descenso de peso (numerador) y la dosis de diuréticos endovenosos administrada (denominador). Se ha demostrado que este marcador es más consistente que cualquiera de sus dos componentes aislados y podría tener importante valor predictivo de la evolución clínica. (5) El presente estudio es un análisis prospectivo, multicéntrico y abierto que involucró 157 pacientes, de los cuales 56 % eran varones, con una mediana de edad de 74 años. El propósito fue investigar si la ED inicial se correlaciona con y puede ser predictora de la evolución del paciente. Emplearon las siguientes definiciones: RD como requerimiento de furosemida ≥ 240 mg/día en las primeras 72 h de internación; ED como la relación entre el balance hídrico neto y dosis total de furosemida endovenosa en las primeras 24 h. Se excluyeron pacientes que al ingreso presentaban creatinina $\geq 2,5$ mg/dL o diálisis, presión arterial sistólica menor que 90 mmHg, shock cardiogénico o séptico, requerimiento inicial de vasopresores o inotrópicos, asistencia respiratoria mecánica (ARM) o embarazo en curso. Se les administró un bolo inicial de 40 mg de furosemida endovenosa dentro de las dos horas del ingreso a emergencias, con previa evacuación de la vejiga. En las primeras 24 h del ingreso todos los pacientes recibieron 20 mg de furosemida cada 8 h en bolos endovenosos. Tras el primer día de internación, la modificación de la dosis de furosemida diaria (ascenso o descenso) se realizó cada 24 h evaluando el grado de congestión clínica y/o la diuresis diaria (umbral de balance hídrico adecuado -2000 mL/día). El aumento de dosis del diurético según el protocolo se realizó mediante dosis crecientes de furosemida endovenosa en infusión continua. El descenso de dosis de furosemida durante el protocolo incluyó la posibilidad de rotar la

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:392-396. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i6.20705>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2023;91:397-405. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i6.20707>



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

©Revista Argentina de Cardiología

Presidente del Jurado

furosemida endovenosa a vía oral ante una respuesta clínica adecuada. Se finalizó el protocolo diurético a las 72 h de la inclusión, o previamente en caso de requerimiento de dosis ≥ 240 mg/día de furosemida, bloqueo diurético tubular (BT), suero salino hipertónico (SSH), terapia de reemplazo renal (TRR), inotrópicos, vasopresores o ARM. El punto final combinado (PFC) fue mortalidad intrahospitalaria, mortalidad y reinternaciones por ICAD a 60 días. El 36% presentaban diabetes, el 43% fibrilación auricular y el 20% enfermedad renal crónica (ERC). El 27% eran de etiología isquémica, el 22% valvular y el 15% hipertensiva. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) era reducida en el 43%, levemente reducida en el 12% y preservada en el 45%. La ED inicial fue -15 mL/mg (RIC -20 a -11), y no se detectaron diferencias de ED en todo el espectro de FEVI ni entre los diferentes tipos clínicos de ICAD. Se evidenció RD en el 13%. Una peor ED predijo el desarrollo de RD (OR 1,072; IC 95% 1,015-1,130; $p=0,013$). Por otra parte, los pacientes con ED superior a -11 mL/mg tuvieron alta probabilidad de no desarrollar RD, con área bajo la curva (ABC) 0,73; valor predictivo negativo (VPN) 92,5% y positivo (VPP) 30%. El 22% desarrolló empeoramiento de la función renal. Una peor ED se asoció con una tendencia a mayor uso de BT ($p=0,07$) y TRR ($p=0,06$). Una peor ED se asoció al PFC ($p=0,025$), principalmente debido a una mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria (OR 1,2; IC 95% 1,06-1,36; $p=0,0013$), persistencia de congestión a 48 h ($p=0,007$), mayor dosis de furosemida administrada a 72 h ($p=0,001$) y empeoramiento de la ICAD en la internación ($p=0,004$). La mortalidad cardiovascular intrahospitalaria fue 5,7 %, en el seguimiento a 60 días 6 %, y las reinternaciones por ICAD a 60 días 12 %. En resumen, la medición de la ED mediante la fórmula descrita resulta un recurso sencillo, eficaz y pragmático para identificar precozmente aquellos casos con ICAD que conllevan peor pronóstico y podrían beneficiarse con tratamiento diurético más intensivo u otras medidas terapéuticas, farmacológicas o no farmacológicas. El presente trabajo representa un aporte a la escasa bibliografía disponible sobre el beneficio vital de los diuréticos en la ICAD. Sería útil contar con experiencias más amplias y prolongadas para incrementar el conocimiento de la herramienta diagnóstica descrita.

Los demás candidatos a obtener el Premio Cossio fueron:

Variabilidad de Lp(a) en el tiempo; ¿debemos repetir su determinación?

María G. Matta, Laura Schreier, Augusto Lavalle-Cobo, Sebastián García-Zamora, Agustina Ferraresi, Ángeles Madsen, Sofía Bellini, Guadalupe Ramos, Paula Roubicek, Pablo Corral.

La lipoproteína (a) o Lp(a) fue descrita por primera vez por el noruego Kare Berg en 1963. (6) Está compuesta por una molécula de lipoproteína LDL rica

en colesterol, asociada por puentes disulfuro a una molécula de apolipoproteína (a). Esta última posee una estructura similar al plasminógeno, al que interfiere como inhibidor competitivo, y en consecuencia bloquea su propiedad fibrinolítica. Esto le confiere una propiedad protrombótica y anti fibrinolítica. La Lp(a) tiene la capacidad de atravesar fácilmente el endotelio y contribuir a la formación y crecimiento de las placas de aterosclerosis. Además, aumenta la expresión de citoquinas e interleuquinas proinflamatorias. Este triple mecanismo (proaterogénico, protrombótico, proinflamatorio) hace de la Lp(a) un nuevo factor de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que no está aún considerado en los diferentes puntajes de riesgo cardiovascular. Su concentración elevada es un fuerte predictor independiente de infarto de miocardio, estenosis aortica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y mortalidad cardiovascular. (7) Su presencia esta genéticamente determinada, con fuerte tendencia familiar, y pueden expresarse unas 40 isoformas y varios polimorfismos. Adicionalmente, existe una clara relación continua entre la concentración creciente de Lp(a) y la gravedad de cada una de dichas afecciones. (8) Puede sufrir diversas variaciones según la etnia, dieta, función tiroidea, menopausia, embarazo, insuficiencia renal o estados inflamatorios. (8) El 80 % de las personas tienen menos de 70 nmol/L de Lp(a) en plasma, y a partir de ese umbral aumenta progresivamente el riesgo cardiovascular. Las estatinas aumentan y los inhibidores de PCSK9 disminuyen su concentración plasmática. No existe actualmente tratamiento para reducir la Lp(a) pero hay diversos estudios en fase I-II con oligonucleótidos *antisense* y pequeños mRNA. El Consenso de Lp(a) de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (8) y el Consenso de Prevención Cardiovascular de la SAC (9) sugieren que debería medirse Lp(a) plasmática universalmente “por lo menos una vez en la vida” (recomendación 1C). El objetivo de los autores del trabajo que comentamos fue analizar la posible variabilidad de la Lp(a) a lo largo del tiempo en pacientes clínicamente estables. El objetivo secundario fue evaluar las causas de estas variaciones. Realizaron un análisis prospectivo de 740 pacientes de etnia caucásica, que asistieron a una Clínica de Lípidos desde febrero de 2018 hasta diciembre de 2022. Para efectuar la presente investigación incluyeron 61 de ellos que tenían al menos dos mediciones de Lp(a) tomadas con un intervalo mínimo de cuatro meses. Este intervalo fue considerado empíricamente por falta de evidencia con respecto a los intervalos de medición. Valores por debajo de 70 nmol/L se consideraron normales, entre 70 y 125 nmol/L límite, y mayores de 125 nmol/L, elevados. La edad promedio fue de $59,6 \pm 13,0$ años, 62,3 % eran varones. La variabilidad en los valores de Lp(a) se estimó calculando el cambio relativo en forma de porcentaje entre el valor de referencia y la medición con la mayor discrepancia. El 43 % de los participantes tenía Lp (a) >70 nmol/L, menos del 20 % tenía ante-

cedentes de enfermedad cardiovascular y la mayoría estaba tratada con estatinas. Analizaron un total de 171 determinaciones entre los 61 participantes, con un tiempo mínimo de 4 meses y máximo de 48 meses. Treinta y cuatro participantes tenían 2 determinaciones, trece tenían 3, ocho tenían 4, cinco tenían 5 y uno tenía hasta 7. Se encontró que 21 de los 61 participantes (34,4 %) presentaron una variabilidad ≥ 25 %. Dentro de la categoría de Lp(a) menor que 70 nmol/L hubo 5 (38,46 %), en el rango de Lp(a) límite fueron 6 (54,54 %) y con Lp(a) alta 10 (27,02 %). En la categoría más baja, dos pacientes pasaron a una categoría más alta. En la categoría límite, dos participantes progresaron a la categoría más alta y uno pasó a la categoría más baja. Finalmente, entre los diez pacientes de la categoría más alta, dos pasaron a valores límite. Por lo tanto, 7 (11,45 %) participantes cambiaron de categoría. Entre las posibles causas de estas variaciones, un aumento de Lp(a) pudo atribuirse a inicio de tratamiento con estatinas, abandono de iPCSK9 y transición a la menopausia. La posibilidad de variaciones en la concentración de Lp(a) a lo largo del tiempo fue sugerida en un subestudio del programa ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*). En el mismo, se comprobó que pacientes con concentraciones de Lp(a) límite o elevadas pueden tener cambios ≥ 20 nmol/dL a lo largo del tiempo, particularmente si son afroamericanos, mujeres, diabéticos o hipertensos. (10) Recientemente Gaba et al. en el estudio OCEAN(a)-DOSE (un ensayo en fase 2 de 281 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y Lp(a) > 150 nmol/L en que se analizó olpasiran, un siARN, ARN pequeño de interferencia) hallaron que 51 % de pacientes del grupo placebo pueden experimentar ascenso o descenso ≥ 50 nmol/dL en repetidas sesiones. (11) Estas observaciones, en línea con el trabajo que estamos analizando, desafían la recomendación de guías y consensos (8,9) y futuros estudios deberían confirmar o descartar esta hipótesis. Como comentario final, queda poco clara la sugerencia de realizar la medición “por lo menos una vez en la vida”. ¿Solo una vez? ¿Varias veces? Probablemente la respuesta sea repetirla en los casos de la categoría límite para determinar si se produce una migración hacia la más alta o más baja, y queda por determinarse además si estas variaciones tienen algún impacto sobre la incidencia ulterior de eventos clínicos.

Nuevas variables ergoespirométricas en diferentes subtipos de hipertensión arterial pulmonar con valor pronostico adicional.

Raul Ignacio Pasetto, Jorge Kriskovich, Celeste Lopez, María Lorena Coronel, Jorge Franchella

El empleo de la ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) aporta algunos hallazgos típicos en pacientes con hipertensión pulmonar (HP): reducción de la presión parcial de CO₂ al final de la espiración (ETPCO₂, por su sigla en inglés), elevación del

equivalente ventilatorio para el CO₂ (VE/VCO₂), bajo pulso de oxígeno (VO₂/HR) y bajo consumo de oxígeno pico (VO₂ pico). (12) Un estudio realizado recientemente en nuestro país (seleccionado para obtener el Premio Cossio de la SAC en 2022) sugirió que la PECP podría re estratificar a pacientes con HP considerados de bajo riesgo. En otras palabras, establecer el “alto riesgo del bajo riesgo”. (13) El objetivo del trabajo aquí analizado fue definir la capacidad pronóstica y establecer puntos de corte de nuevas variables tales como el “poder circulatorio (PC)”, (14) definido como el producto de VO₂ pico por la presión sistólica máxima alcanzada en el esfuerzo y el “poder ventilatorio (PV)”, calculado como la presión sistólica máxima alcanzada en el pico del ejercicio sobre el VE/VCO₂ (PS_{max}/VE/VCO₂). (15) Se llevo a cabo en el Instituto de Cardiología de Corrientes e incluyo 14 pacientes varones con edad media de 36 \pm 14 años seguidos durante un promedio de 790 días. Siete pacientes tenían HP asociada a cardiopatías congénitas (4 con comunicación interauricular y síndrome de Eisenmenger, uno con atresia tricúspidea, cirugía de Fontan y síndrome de Eisenmenger, 2 con estenosis pulmonar y uno con tetralogía de Fallot). Seis pacientes tenían hipertensión arterial pulmonar idiopática, y uno HP asociada a enfermedad de tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico). Al ingreso, 4 pacientes estaban en clase funcional (CF) I, 10 en CF II y ninguno en CF III o IV. El punto final combinado fue muerte, empeoramiento de CF, o admisión hospitalaria por empeoramiento de la HP. Cuatro pacientes empeoraron su clase funcional, uno de ellos debió ser hospitalizado, y no hubo fallecimientos. La duración media de las PECP fue de 10,37 minutos, y los valores medios hallados de las variables fueron: VO₂ pico 18,69 mL/kg/minuto (49,15 % del predicho); VE/VCO₂ 47,96; PV 2,57 y PC 1902. Las variables que demostraron capacidad pronóstica y sus puntos de corte fueron: VE/VCO₂ 42,5 (sensibilidad 75 % y especificidad 66 %, área bajo la curva 0,8), VO₂ pico 15,35 mL/kg/min (sensibilidad 75 % y especificidad 70 %, área bajo la curva 0,65), PV 2,3 (sensibilidad 75 % y especificidad 78 %, área bajo la curva 0,77), PC 1730 (sensibilidad 100 % y especificidad 66 %, área bajo la curva 0,66). Realizado el análisis multivariado, el PC mantuvo su capacidad para predecir el punto final. Este trabajo agrega información novedosa acerca de la utilidad de la PECP en HP, pero debe considerarse exploratorio por el escaso número de pacientes incluidos y lo heterogéneo de la muestra.

¿Tienen los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo asociado a cáncer activo y un índice de severidad intermedio o alto, un mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer?

José M. Bonorino, Jorge A. Bilbao, Nicolás A. Torres, Mateo Iwanowski, Emilia M. Spaini, Agustina F. Gallegos, José C. Santucci, Renzo Melchiori, María E. Aris Cancela, Horacio E. Fernández.

El tromboembolismo venoso (TEV), presentado clínicamente como trombosis venosa profunda o tromboembolismo de pulmón (TEP), es el tercer síndrome cardiovascular más frecuente detrás del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Su incidencia va creciendo con la edad y es casi ocho veces más frecuente en individuos mayores de 80 años que en la quinta década de la vida. (16) La frecuente asociación de las enfermedades cardiovasculares con el cáncer (las dos principales causas de muerte en nuestro medio) dio lugar al nacimiento de una nueva subespecialidad: la Cardio-Oncología. (17) La asociación entre cáncer y TEP fue reconocida inicialmente hace más de 100 años por Armand Trousseau. (18) La incidencia de TEP en la población general es de 0,1 %, pero es mucho más frecuente en pacientes con cáncer: 2-15 %, (19) especialmente si es metastásico, si está relacionado con el tipo y la localización primaria del tumor (adenocarcinomas del tubo digestivo, riñones, ovario, tumores malignos de cerebro, neoplasias hematológicas), el estadio evolutivo o el tratamiento antineoplásico (quimioterapia, radioterapia, post operatorios). (20) La presentación clínica del TEP es muy diversa, y varía de casos leves, de buen pronóstico y de atención ambulatoria, hasta casos muy complicados que conllevan alta mortalidad. Se han descrito diversos modelos para cuantificar su gravedad y pronóstico. Uno de los más difundidos y validados es el Índice de Severidad del Embolismo de Pulmón (PESI por su sigla en inglés). Está compuesto por 11 variables clínicas con su puntaje correspondiente, que comprenden desde la clase 1 (menos de 65 puntos) con mortalidad inferior a 1,5 %, hasta la clase 5 (más de 125 puntos) con mortalidad entre 10 y 25 %. (21) Los autores del trabajo que comentamos se preguntaron si en los pacientes con TEP y un índice PESI moderado o grave (≥ 86 puntos) el cáncer activo se asocia a una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer. Para ello efectuaron un análisis retrospectivo y descriptivo de una cohorte prospectiva unicéntrica, efectuado en el Hospital Universitario Austral. Sobre 456 pacientes internados entre 2008 y 2022 con diagnóstico de TEP, 209 presentaron un puntaje PESI ≥ 86 . Se evaluó la incidencia de mortalidad intrahospitalaria (MIH), uso de drogas vasopresoras (DVP) y necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) entre pacientes con TEP asociado a cáncer (TEP-CA) y aquellos sin dicha condición (TEP-noCA). Se definió cáncer activo a la presencia de neoplasia maligna sólida o hematológica que hubiera recibido en el último año tratamiento quimioterápico y/o radiante, o aquellos sin tratamiento activo con cuidados paliativos. La población TEP-CA resultó más joven que aquella sin cáncer (65 vs. 70 años, $p < 0,05$). Además, presentaron menor prevalencia de hipertensión arterial (48 % vs. 72 %, $p < 0,05$) pero más diabetes (19 % vs. 8 %, $p < 0,05$), respectivamente. Los pacientes TEP-CA tuvieron un puntaje PESI alto más frecuentemente que los TEP-noCA (100 % vs. 84 %, $p < 0,05$). Los pacientes con TEP-CA no mostraron diferencias en las tasas de MIH respecto de los pacientes

sin cáncer (12,7 % vs. 8 %, $p = \text{NS}$) y recibieron menos frecuentemente ARM (9 % vs. 34%, $p < 0,05$) y uso de DVP (11 % vs. 23 %; $p < 0,05$). Ningún paciente con PESI < 86 puntos, con cáncer ($n = 24$) o sin él ($n = 151$) falleció durante la internación. En pacientes con cáncer, el puntaje PESI < 86 vs. ≥ 86 puntos no demostró utilidad para predecir MIH (0 % vs. 12%, $p = \text{NS}$). Los autores concluyen que los pacientes con TEP-CA con puntaje PESI intermedio o alto, no tendrían mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable. No presentaron mayor mortalidad e incluso tuvieron menor requerimiento de ARM y DVP. Probablemente las diferencias no fueron estadísticamente significativas por lo reducido de la muestra, porque las tendencias tienen diferencias amplias. Varios trabajos en la bibliografía sugieren resultados diferentes. Por ejemplo Sorensen et al analizaron 668 pacientes de un registro danés con TEP y cáncer, y registraron 38 % de supervivencia al año en los pacientes con cáncer vs 47 % en los controles (RR 1,35, IC 95 % 1,20 -1,50; $p < 0,001$). (22) Investigadores de la Universidad de Padua concluyeron que la presencia de cáncer aumentó significativamente el riesgo de TEP recurrente con mal pronóstico vital (HR 1,72, IC 95 % 1,31-2,25]. (23) Con respecto a los ensayos clínicos con resultados neutros o negativos, Rapezzi y col publicaron recientemente un trabajo analizando esta situación. Sugieren (entre otras cosas) la posibilidad de una mayor pre estimación de la tasa de eventos totales ocurridos, menor diferencia de eventos que los calculados entre los grupos o periodos de seguimiento más breves que lo necesario. (24)

Completaron el Jurado del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2023 los expresidentes de la Sociedad Argentina de Cardiología, Dres. Ana María Salvati y Ricardo Migliore, a quienes agradezco su participación capacitada y responsable.

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Suplemento 2):1-80. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2>
3. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
4. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1064-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.07.011>
5. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014;35:1284-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu065>
6. Berg K. A new serum type system in man - the Lp sys-

- tem. *Acta Pathol. Microbiol. Scand* 1963;59:369-82. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x>
7. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
8. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
9. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Suplemento 3):1-15. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>
10. Deshotels MR, Sun C, Nambi V, Virani SS, Matsushita K, Yu B, et al. Temporal Trends in Lipoprotein(a) Concentrations: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e026762. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026762>
11. Gaba P, O'Donoghue M, Lopez A, Rosenson R, Watts G, Kuder J, et al. Intraindividual Variability in Serial Lipoprotein(a) Concentration Among Placebo-Treated Patients in the OCEAN(a)-DOSE Trial. *Circulation* 2023;148: Abstract 12103: Issue Suppl.
12. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618-731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
13. Bluro I, Barbagelata L, Coronel M, Melatini L, Svetliza G, Vulcano N, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Contributes to Accurate Risk Assessment in Patients with Low-risk Pulmonary Hypertension. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:130-4 <https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.i2.20613>.
14. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:806-14. <https://doi.org/10.1053/ehj.2001.2966>
15. Li X, Zhang Y, Jin Q, Zhao Z, Zhao Q, Yan L, et al. Diagnostic and prognostic value of ventilatory power in pulmonary hypertension. *Respir Res*. 2022;23:285. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02212-5>
- 16.- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>
17. Consenso de Cardio-Oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(Suplemento 5).
18. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: *Lectures on clinical medicine*, delivered at the Hôtel-Dieu, Paris. 5th ed. Cormack JR, trans. London: New Sydenham Society, 1872-79.
19. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1999;11:105-10. <https://doi.org/10.1053/clon.1999.9023>
20. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
21. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>
22. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012213432504>
23. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>
24. Rapezzi C, Aimo A, Fabiani I, Castiglione V, Ferrari R, Maggioni AP, et al. Critical Reading of cardiovascular trials with neutral or negative results. *Eur Heart J*. 2023;44:4230-2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad353>