

Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2021

2021 Dr. Pedro Cossio Foundation Award

DR. JORGE LERMAN^{MTSAC}

Entre el 14 y el 16 de octubre de 2021 se llevó a cabo la edición número 47 del histórico Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Cardiología. Por segundo año consecutivo se desarrolló en forma enteramente virtual, como casi todo lo que ocurrió durante los últimos 2 años. La presentación de los trabajos seleccionados para recibir el Premio Dr. Pedro Cossio debió ser grabada y analizada de esa manera por el Jurado, sin el contacto directo con los autores y sin el aporte de comentaristas expertos en los diversos ejes temáticos. Esperamos que nuestro próximo Congreso vuelva a ser presencial, como lo fue históricamente durante décadas. El Comité Científico del Congreso seleccionó 4 trabajos como candidatos para ganar este Premio. De acuerdo a la tradición iniciada hace más de 30 años por el Dr. Pedro Cossio hijo, haremos breves comentarios acerca de estos.

Resultó ganador el siguiente trabajo:

MicroARNs cardíacos circulantes como biomarcadores de potencial valor diagnóstico y pronóstico en miocardiopatía chagásica. Estudio prospectivo. Dres. Laura Antonietti, Manuela Santalla, María José Martínez, Diego Alfredo Kyle, Maximiliano de Abreu, Javier Mariani, Paola Ferrero, Carlos Tajer.

Los microARN (miARN) fueron descubiertos en 1993 y comunicados en el clásico trabajo de Rosalind Lee y col. (1) Son pequeñas moléculas de ARN de entre 21 y 23 nucleótidos, no codificantes para proteínas, que constituyen una extensa familia de genes reguladores postranscripcionales. Están implicados en la regulación de varios procesos biológicos, como la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y en el desarrollo embrionario y tisular. Están presentes en todo el reino vegetal y animal y se han convertido en un tema de notable interés y expansión en muchos campos de la Biología y la Medicina.

Brevemente, en el interior del núcleo los genes que codifican para miARN se transcriben en forma de precursores largos, dando lugar a los llamados miARN primarios, cuya longitud varía en cientos de pares de nucleótidos. Este precursor es cortado por las ribonucleasas Drosha y Pasha en una o más moléculas de ARN con forma de horquilla, transformándolo en premiARN de 60-70 nucleótidos. Los premiARN salen del núcleo hacia el citoplasma ayudados por la Exporti-

na-5, donde tendrá lugar el proceso de maduración del miARN. Funcionan como genes epigenéticos endógenos y pueden silenciar o activar genes, interfiriendo con la traducción a proteínas. Pueden interferir incluso algunos genes diferentes de aquellos de los cuales se han transcrito.

En el área de la Medicina de precisión, es posible detectar miARN circulantes que funcionan como biomarcadores capaces de servir como precursores de la aparición y desarrollo de enfermedades cardiovasculares (2) y otras como cáncer, diabetes, Alzheimer, osteoartritis, osteoporosis, etc. (3) También tienen implicancias terapéuticas, siendo uno de los ejemplos dentro de la Cardiología el Inclisiran, un miARN sintético que silencia la formación de la proteína PCSK9, lo que provoca un profundo descenso del LDL colesterol. (4)

Este trabajo desarrollado por un grupo cooperativo del Hospital El Cruce, el Instituto de Ciencias de Salud de la Universidad Nacional Arturo Jauretche y el Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani" de la Universidad Nacional de la Plata investigó el valor de miARNs cardíacos circulantes para el diagnóstico precoz de enfermedad de Chagas (CH). Incluyeron prospectivamente 104 participantes enrolados entre 2016 y 2020 y los clasificaron en 4 grupos: grupo 1 (G1): serología de CH negativa, asintomáticos y libres de cardiopatía (controles sanos); grupo 2 (G2): serología de CH positiva y ausencia de miocardiopatía; grupo 3 (G3): miocardiopatía chagásica (MCH), definida por serología positiva para CH, fracción de eyección (Fey) menor a 45% e historia de insuficiencia cardíaca; grupo 4 (G4): miocardiopatía isquémico-necrótica (MIN), definida por serología de CH negativa y enfermedad coronaria documentada con angiografía coronaria o Tomografía multicorte. Efectuaron electrocardiograma, ecocardiograma y analizaron los miARN. Se consideró un umbral ≥ 2 o $\leq 0,5$ veces de cambio en la sobre expresión o sub expresión (respectivamente) de los miARN hallados. Los grupos 1 y 2 presentaron mayor proporción de mujeres y menor edad en comparación con los grupos 3 y 4. Como era esperable, los pacientes con MIN mostraron mayor frecuencia de hipertensión, diabetes, dislipidemia y tabaquismo. Los pacientes del G3 presentaron más arritmias, sobre todo ventriculares, que los demás.

También era esperable que los integrantes de G3 y G4 mostraran diámetros diastólicos ventrículo izquierdo incrementados y Fey deprimida.

Se analizó el perfil de expresión de 417 miARNs circulantes. Los G1 y G2 mostraron escasa cantidad de miARN expresados diferencialmente y no hubo diferencias significativas entre ellos. Por el contrario, en el grupo MCH (G3) se identificaron 32 y en el MIN (G4) 20 miARNs expresados diferencialmente. Cuando se compararon los 2 grupos de pacientes con CH, los que tenían MCH tenían mayor cantidad de miARN sobre-expresados y sub-expresados que los del G2. Por último, del total de miARNs analizados, 16 miARNs (13 sobre-expresados y 3 sub-expresados) se hallaron expresados diferencialmente solo en pacientes con MCH.

El diagnóstico serológico de rutina de la enfermedad de CH se basa en test de inmunofluorescencia o hemoaglutinación indirecta. Este interesante estudio ofrece un panorama totalmente distinto, que no se refiere solo al diagnóstico sino a muchos otros aspectos de la fisiopatología y el pronóstico de la enfermedad de CH. A pesar de lo reducido de la muestra, tiene originalidad y plantea interrogantes que deberán movilizar investigación adicional en el futuro. Los miARN diferenciados en pacientes con CH pero sin cardiopatía ¿podrían ser marcadores precoces de miocardiopatía? La expresión de diferentes miARN ¿podría servir para identificar distintos tipos de miocardiopatías? Son solo dos ejemplos entre muchos otros.

Por segundo año consecutivo, los ganadores del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio investigaron aspectos relacionados con la enfermedad de Chagas. Es estimulante observar que se mantenga vigente el interés por avanzar en la investigación de esta endemia que actualmente afecta a más de 1.500.000 de personas en Argentina, muchos de ellos no diagnosticados, no seguidos y no tratados.

Los demás trabajos fueron los siguientes:

Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. Dres. Alan Rodrigo Sigal, Melisa Antonioli, Pilar Lopez Santi, Nicolas Aquino, Ezequiel Lerech, Fernando Botto. En representación del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)

La introducción de las estatinas durante la década de 1990 constituyó una verdadera revolución en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la causa de muerte más frecuente en la mayoría de los países del mundo. Por primera vez se descubrieron agentes farmacológicos capaces de reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares entre un 20% y un 30%, dependiendo de los diferentes escenarios clínicos. También se evidenció que altas dosis son significativamente más eficaces que bajas dosis. (5) Sin embargo, por diferentes motivos, la adherencia al tratamiento es pobre: en los EEUU es de solo el 40% al año de la prescripción y del 30% a los 5 años, especialmente si se considera la utilización de

altas dosis. (6) Por otra parte, en una extensa base de datos de 347 104 veteranos se comprobó que los pacientes no adherentes sufren 30% más eventos isquémicos que los que mantenían su adherencia. (7) Por estos motivos se considera muy relevante estimular y optimizar la correcta prescripción y aceptación de estos tratamientos.

Este estudio multicéntrico de corte transversal incluyó 1000 pacientes consecutivos mayores de 18 años en prevención secundaria de eventos cardiovasculares (75,6% varones, edad media de $68 \pm 12,6$ años) asistidos entre marzo y agosto de 2020 en 24 hospitales de la República Argentina que poseen Residencia Médica, afiliados al Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC). Los objetivos primarios fueron 4: 1) Evaluar cuántos pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención secundaria reciben estatinas u otros tratamientos hipolipemiantes, y en qué dosis; 2) evaluar el motivo por el cual no reciben tratamiento farmacológico hipolipemiente o bien lo reciben pero en forma inadecuada (dosis de atorvastatina 40 u 80 mg, o de rosuvastatina 20 o 40 mg); 3) evaluar cuántos cumplen con las metas terapéuticas de LDL establecidas por la Guía de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) (8), y la Guía de Dislipidemia de la European Society of Cardiology (ESC) (9), y 4) evaluar la cantidad de pacientes de alto riesgo cardiovascular serían candidatos a tratamiento con iPCSK9 por no cumplir las metas a pesar del mejor tratamiento tolerado. El 80% tenía hipertensión arterial, 55,6% dislipidemia, 33,7% diabetes y 20,5% era tabaquista. El 85,9% recibía estatinas, 4,8% ezetimibe, 2,4% fibratos, y 13% no recibía tratamiento. El 67% de los que recibían estatinas (58% del total de pacientes) lo hacía en altas dosis. La más utilizada fue atorvastatina, seguida de rosuvastatina y simvastatina. En 509 pacientes se logró información del dosaje de LDL, HDL y triglicéridos en los últimos 6 meses. En este subgrupo el promedio de LDL fue 94,2 mg/dL, el de HDL 41,7 mg/dL y el de triglicéridos 151,4 mg/dL. El 30% cumplió los objetivos según la guía SAC, y el 16% según la guía ESC, pero los pacientes que recibieron altas dosis de estatinas alcanzaron las metas en un 40,6% para las guías de la SAC y 20% para las guías de la ESC. Los principales motivos de la falta o insuficiencia de medicación fueron efectos adversos (sobre todo musculares), falta de indicación por el médico tratante, rechazo a tomar medicación, temor a efectos adversos, y haberse quedado sin receta y no solicitar su renovación. Se identificó un 3% de los pacientes que cumplían claros criterios para recibir iPCSK9 por tener colesterol LDL mayor a 100 mg/dL, con dosis máxima tolerada de estatinas en combinación con ezetimibe, o con intolerancia indudablemente atribuida a las estatinas.

En conclusión, este estudio (patrocinado por una empresa farmacéutica productora de un iPCSK9) reveló que en Argentina (como en muchos países del mundo desarrollado o no), solo poco más de la mitad de los pacientes en prevención secundaria recibe estatinas

de alta intensidad, por lo cual el cumplimiento de las metas terapéuticas es muy pobre. En estas condiciones se pierden oportunidades para reducir significativamente el riesgo y los eventos cardiovasculares. Es indispensable concientizar a los médicos acerca de las evidencias científicas disponibles y su puesta en práctica. Los sistemas de salud deberían reducir las barreras que perturben el cumplimiento de las metas. Los pacientes deben evitar mitos como las informaciones que provienen de fuentes espurias (familiares, amistades, prensa no especializada) o los provocados por el “efecto nocebo”. En oposición al “placebo”, este fenómeno aparece cuando una persona siente efectos adversos sólo porque cree que pueden ocurrir.

Este es uno más de la extensa serie de relevamientos realizados por CONAREC que revelan realidades de las enfermedades cardiovasculares en Argentina, aunque como en todos ellos la muestra analizada corresponde a centros con residencia de Cardiología, es decir instituciones académicas de moderada o alta complejidad que puede no ser representativa de la población general. La mayoría de los pacientes analizados se encontraban internados en unidad coronaria, y si bien también se incluyeron pacientes en el contexto ambulatorio, esto tal vez puede afectar la validez externa de los resultados. Solo se logró obtener valores de los lípidos plasmáticos en la mitad de la población. Otra posible limitación es que el reclutamiento de pacientes se realizó durante meses en los que existía una pandemia en Argentina y en el mundo, por lo cual existe la posibilidad que esto haya cambiado las características del acceso al tratamiento médico de los pacientes, e influenciar así los resultados obtenidos.

Aneurisma de aorta abdominal sintomático no roto: Resultados de la reparación endovascular y quirúrgica en un hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires Dres. Fernando Garagoli, Norberto Fiorini, Martín Rabellino, José Chas, Alberto Domech, Vadim Kotowicz, Rodolfo Pizarro, Ignacio Bluro.

Se considera aneurisma de la aorta abdominal (AAA) cuando su diámetro es mayor de 3 cm. Su prevalencia es del 1% entre los 55 y 64 años y aumenta con la edad, alcanzando el 7% por encima de los 70 años. Los AAA tienen fuerte asociación con el consumo de tabaco, en su gran mayoría son de etiología aterosclerótica, de localización infrarrenal y de forma fusiforme. De sus 3 formas de presentación, el AAA sintomático no roto (AAA_{nr}) representa un estado intermedio entre el AAA asintomático y el roto en cuanto a riesgo de ruptura y mortalidad. Asimismo, la evolución postoperatoria alejada luego de la reparación de AAA_{nr} también es intermedia entre el AAA asintomático y el AAA roto. (10)

Según la Sociedad Europea de Cirugía Vascul, el AAA_{nr} debe ser intervenido con premura, aunque “algunos sugieren que postergar el procedimiento lo razonable como para permitir una completa evaluación del riesgo, optimización del estado del paciente y adaptación del momento de la operación a la presencia

del equipo y personal experimentado puede mejorar significativamente los resultados”. (11)

Son escasos los reportes en la literatura que analicen este particular grupo de pacientes. Este trabajo del Hospital Italiano de Buenos Aires es un estudio observacional retrospectivo de 29 pacientes consecutivos (20 varones) reclutados entre mayo de 2011 y julio de 2020. El criterio de inclusión fue la existencia de AAA infrarrenal sin evidencia de ruptura (AAA_{nr}) según la imagen tomográfica, asociado a dolor abdominal, lumbar o dorsal, con exclusión de otras causas. De ellos, 15 fueron intervenidos en forma endovascular (ENDO) y 14 quirúrgicamente (QUIR). Ambos grupos tenían edades similares: 75,3 vs 74,7 años respectivamente. Los pacientes QUIR tenían mayor diámetro del aneurisma (77,6 ± 17,0 vs 62,6 ± 20,1 mm; p = 0,04) y más hipertensión arterial (78% vs 60%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (28,6% vs 6,7%), insuficiencia renal crónica (14,3% vs 6,7%), enfermedad coronaria (42,9% vs 13,3%), enfermedad arterial periférica (14,3% vs 0,0%), e insuficiencia cardíaca (50,0% vs 33,3%), pero los pacientes ENDO tenían más diabetes (20,0% vs 7,1%) y dislipidemia (73,3% vs 35,7%). La mortalidad hospitalaria fue de 3 pacientes (10,3%): una muerte en el grupo ENDO y 2 en el QUIR. Las causas fueron falla multiorgánica en dos casos y shock séptico secundario a infección de la prótesis en el otro. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron: insuficiencia renal aguda (15 casos), 10 en el grupo QUIR y 5 en el ENDO (p = 0,04); íleo ocurrió en 7 casos: 6 en el grupo QUIR y uno en el ENDO (p = 0,02); el sangrado menor fue más frecuente en el ENDO: 4 casos vs 0 en el QUIR (p = 0,02). La duración de la estadía hospitalaria fue menor entre los pacientes ENDO (4 vs 7,5 días; p = 0,04). En un seguimiento promedio de 25 meses se perdieron 2 pacientes QUIR y un paciente ENDO. La mortalidad alejada fue de 6,3% por año. Fallecieron 3 pacientes ENDO y 4 pacientes QUIR (p = ns). Cinco casos fueron reintervenidos en el grupo ENDO y uno en el QUIR (p = ns). En un análisis multivariado, el diámetro prequirúrgico del AAA fue el único predictor independiente de mortalidad alejada (OR 1,14; IC 95% 1,01-1,31; p = 0,04) y reintervenciones (OR 1,19; IC95% 1,01-1,41; p = 0,04).

Respecto de la elección del método de reparación del AAA_{nr}, las recomendaciones internacionales sugieren que la decisión sobre si se prefiere el QUIR o el ENDO deben tomarla conjuntamente el paciente y su médico después de evaluar una serie de factores, que incluyen: tamaño y morfología (fusiforme o sacular) del aneurisma, la factibilidad anatómica para ENDO, la edad de la persona y por lo tanto su esperanza de vida, el riesgo quirúrgico, las comorbilidades, los tiempos de hospitalización y recuperación y la experiencia del equipo tratante. Los autores del presente trabajo no aclaran los criterios de elección del procedimiento efectuado en cada paciente. Por otra parte la heterogeneidad de los grupos analizados y el número reducido de la muestra imposibilita extraer conclusiones válidas respecto de

la comparación entre ambos. Tiene el mérito de ser el primer estudio en describir los resultados de la intervención endovascular y quirúrgica de AAA en Latinoamérica.

Compromiso cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19: ¿Realidad o fantasía? Dres. Martin Ruano, Julieta Denes, María C. Carrero, Gerardo Masson, Iván Constantin, Carla Pessio, Luciano De Stefano, Pablo G Stutzbach.

En el último año las consultas ambulatorias para controles post COVID-19 representaron una porción muy importante del total. Luego del alta de un episodio agudo de COVID 19 muchos pacientes padecen diferentes patologías o síntomas que duran semanas o meses. A esta condición de la ha denominado "long COVID". Investigadores del Hospital John Hopkins consideran como tal a la persistencia de síntomas durante más de 3 semanas y COVID crónico más de 12 semanas. (12) Dado el breve período de tiempo de observación que llevamos desde que se instaló esta enfermedad, ignoramos si algunos individuos permanecerán con alteraciones durante años o quizás por toda su vida. Varios órganos, sistemas o aparatos son afectados, pero los más frecuentes son el respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, musculo esquelético, organoléptico (gusto/olfato), neuropsíquicos (depresión, ansiedad), etc. Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes y bien conocidas a través de numerosas publicaciones de diferentes partes del mundo, que las describen con bastante precisión. En cambio no son tantos los trabajos en los que se indaga la incidencia de cardiopatías en el seguimiento ulterior al alta de la enfermedad, particularmente en nuestro medio.

Este estudio efectuado en las sedes del Instituto Cardiovascular San Isidro incluyó de manera prospectiva 668 pacientes consecutivos ≥ 18 años que concurren ambulatoriamente entre los meses de septiembre de 2020 y marzo de 2021. Todos tuvieron diagnóstico de infección por COVID-19 confirmado por RT-PCR positiva en una muestra del tracto respiratorio. El objetivo fue evaluar la ocurrencia de patología cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19. Se indagó la prevalencia de síntomas (disnea, palpitaciones, angor y/o síncope), alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas y se investigó la presencia de miocarditis por resonancia magnética cardíaca (RMC) con gadolinio en los pacientes con dichos hallazgos. La edad media fue de $42,9 \pm 14,9$ años (56,9% mujeres), el 57,6% no presentaba factores de riesgo cardiovascular, el 19,5% tenía dislipidemia, 12,9% hipertensión arterial, 9,6% tabaquismo, 6,9% obesidad, 4,3% diabetes. El 4,2% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, la más frecuente enfermedad coronaria. Durante la fase aguda, 489 pacientes (73,2%) tuvieron enfermedad leve, 109 (16,3%) requirió internación durante una mediana de 6 días y 7 (1,05%) cuidados intensivos con asistencia respiratoria mecánica. Estos fueron más añosos, más obesos y más frecuentemente del sexo masculino. Al 72% se le efectuó tomografía computada sin contraste

y de ellos, un 25,1% presentó neumonía. Durante la convalecencia 187 pacientes (27,9%) acusaron persistencia de disnea, 40 (5,9%) palpitaciones y 12 (1,8%) dolor precordial. En el electrocardiograma (ECG), 24 pacientes (3,6%) tenían trastornos de conducción ya conocidos, 12 (1,8%) presentaron arritmias, y 12 (1,8%) trastornos de la repolarización. En el ecocardiograma, 5 (0,7%) mostraron trastornos de motilidad no descriptos previamente y 3 (0,4%) derrame pericárdico. A los pacientes que relataban estos síntomas o presentaban anomalías en el ecocardiograma y/o ECG, se les realizó RMC con gadolinio IV. De los 12 pacientes con dolor precordial durante la evolución, en 4 se constataron alteraciones de la repolarización ventricular y 1 presentó derrame pericárdico. En este grupo de pacientes se hallaron 4 en los que la RMC demostró hallazgos compatibles con miocarditis. Hubo otro caso con diagnóstico de miocarditis confirmado por RMC cardíaca en quien el estudio se solicitó por arritmia frecuente y enzimas cardíacas elevadas. De las distintas alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, las dos variables que demostraron asociación con la presencia de miocarditis fueron la presencia de trastorno de repolarización en el ECG y derrame pericárdico en el ecocardiograma ($p < 0,0001$).

Recientemente el grupo Lezicardio publicó en esta Revista el análisis de 600 pacientes convalecientes de COVID-19 atendidos ambulatoriamente entre septiembre de 2020 y mayo de 2021. El objetivo primario de este estudio fue evaluar la prevalencia de compromiso cardíaco en la etapa de convalecencia de la enfermedad por COVID-19 a través de un ecocardiograma Doppler transtorácico. La edad media fue de $41 \pm 14,8$ años y 48% pertenecían el sexo masculino. El 28,6% refería síntomas persistentes (astenia el 15,5% disnea el 12,1%, palpitaciones el 6,4% y molestia precordial el 4%). Se observaron hallazgos ecocardiográficos patológicos nuevos en el 4,8% de los pacientes. La RMC efectuada a estos pacientes (a criterio del médico tratante) y a los que tenían arritmias demostró en 65,2% de algún hallazgo compatible con compromiso cardíaco post COVID-19: realce tardío con gadolinio intramiocárdico con patrón no isquémico, disfunción ventricular izquierda o derrame pericardico. (13) Un trabajo efectuado en 2433 pacientes de Wuhan, China, encontró que al año del alta hospitalaria, 45% de ellos tenían por lo menos una manifestación residual. Las más frecuentes fueron fatiga, ansiedad y síntomas respiratorios. Como manifestaciones cardiovasculares, opresión precordial en 13%, palpitaciones en 4,2% y disnea en 2,7%. (14) Varios estudios emplearon RMC para detectar miocarditis post COVID-19, sobre todo en atletas. Daniels et al efectuaron RMC a 1597 atletas universitarios sintomáticos y asintomáticos y encontraron hallazgos compatibles con miocarditis en el 2,3 % de ellos. (15) En otro estudio de 145 jóvenes atletas competitivos que padecieron COVID-19 leve a moderado sin internación, todos ellos fueron estudiados con RMC y la tasa de miocarditis fue de 1,4%. (16) La evolución ulterior de

estos casos fue benigna. La evidencia actual sugiere que la miocarditis es poco frecuente luego de COVID-19. La indicación de RMC para confirmarla se justifica en aquellos que padecieron infección aguda grave, añosos, con enfermedad cardiovascular previa, con síntomas y alteraciones nuevas en el ECG o el ecocardiograma.

Completaron el Jurado del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2021 los expresidentes de la Sociedad Argentina de Cardiología, Dres. Eduardo Mele y Ricardo Migliore, a quienes agradezco su participación capacitada y responsable.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75:843-54. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y)
- Hata A. Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:69-93. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183737>
- Baulande S, Criqui A, Duthieuw M. Circulating miRNAs as a new class of biomedical markers]. *Med Sci (Paris)*. 2014;30:289-96. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143003017>
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, Fuster V, Sperling LS. Utilization of and adherence to guideline-recommended lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome. Opportunities for improvement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:184-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.030>
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4:206-13. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4936>
- Actualización del consenso de prevención cardiovascular. Director Lerman J. Dislipidemia: Coordinador Rey R. *Rev Argent Cardiol* 2016(Suplemento2); 84:6-9.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- De Martino RR, Nolan BW, Goodney PP, Chang CK, Schanzer A, Cambria R, et al. Outcomes of symptomatic abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2010;52:5-12. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.095>
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57:8-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.020>
- Chilazi M, Duffy EI, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23-37. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
- Parodi JB, Jacob PB, Toledo GC, Micali RG, Iacino MP, Sotelo B, et al. Compromiso cardíaco y su relación con la gravedad del cuadro agudo y los síntomas persistentes en la convalecencia de infección por COVID-19. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:332-9. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20426>
- Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Network Open*. 2021;4:e2127403. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27403>
- Daniels J, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1078-87. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2065>
- Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, Eckhardt LL, Grist TM, Kasmirek JE, et al. Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering From Coronavirus Disease 2019 With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol*. 2021;6:945-50. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7444>