



Revista Chilena de Cardiología

Investigación clínica

- Aninat M et al. Angioplastía guiada por flujo de reserva coronario
- Méndez M et al. Acceso por vía cubital en intervenciones coronarias
- Saavedra N et al. Polimorfismo del gen de la PCR
- Guzmán N et al. Variantes en genes de homocisteína y riesgo de TVP
- Gabrielli L et al. Rho kinasa y rigidez arterial en hipertensos diabéticos
- Valdés F et al. Endoprótesis Ovation™ en AAA
- Torres H et al. IVUS en vasculopatía post trasplante cardíaco

Investigación básica

- Mondaca D et al. Hidroclorotiazida y espironolactona reducen hipertrofia de la pared aórtica

Editoriales

- Méndez M. Medición de la reserva de flujo coronario fraccional
- Sepúlveda L. Vasculopatía post trasplante cardíaco

Artículos de revisión

- Meneses L. Seudoaneurismas iatrogénicos de arteria femoral

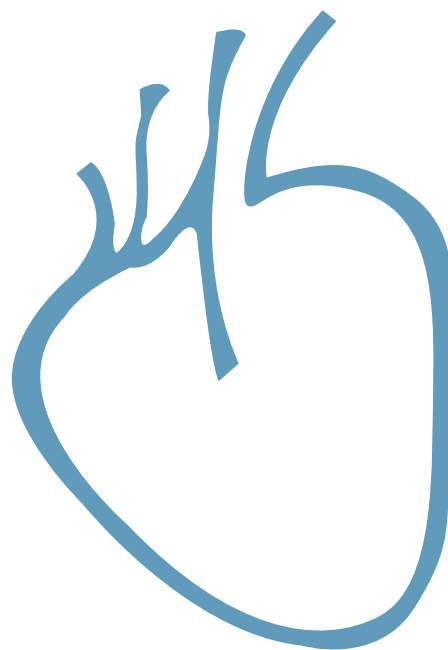
Imágenes en cardiología

- Baeza R. Resonancia magnética en miocardiopatías

casos clínicos

- Díaz-Pérez JA et al. Mesotelioma primario del pericardio

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente

Dr. José Luis Vukasovic

Vicepresidente

Dra. Ivonne Aramburú

Past Presidente

Dr. Fernando Lanas

Directores

Dr. Miguel Oyonarte.
Dr. Rodrigo Hernández
Dr. Luis Sepúlveda
Dra. Lida Toro
Dr. Hernán Donoso
Dr. Polentzi Uriarte
Dr. Pedro Becker
Dr. Hernán Prat
Dr. Víctor Rossel

Filiales Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Filial Norte

Director: Dr. Mario Gatica G.

Filial V Región

Director: Dr. Javier Alburquerque F.

Filial Concepción

Director: Dr. Alejandro Dapelo A.

Filial Sur

Director: Dr. Benjamín Stockins F.

Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Alfredo Barros Errázuriz 1954, Oficina 1601 Providencia. Santiago de Chile.
Teléfonos 268 0076 · 269 0077 · 269 0078 · Fax 269 0207
Correo electrónico: revista.cardiologia@sochicar.cl
www.sochicar.cl



Editor

Dr. Eduardo Guarda S.

Editores Adjuntos

Dr. René Asenjo G.
Dr. Gastón Dussaillant N.
Dr. Ricardo Zalaquett S.

Editor Resúmenes en Inglés

Dr. Gastón Chamorro S.

Editor Casos Clínicos

Dr. Mario Araya

Editor Junior

Dr. Douglas Greig

Encargado de Comunicaciones Sochicar

Srta. Perla Ordenes L.

Comité Editorial Asesor

Dr. Hernán Chamorro B., Clínica Sta María.
Dr. Alejandro Martínez S., Universidad Católica de Chile.
Dra. Mónica Acevedo B., Universidad Católica de Chile.
Dr. Juan Carlos Prieto D., Universidad de Chile.
PhD. Sergio Lavandero G., Universidad de Chile.
Dr. Fernando Lanás Z., Universidad de La Frontera.
Dr. Edgardo Escobar C., Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Attilio Rigotti, Universidad Católica de Chile.
Dr. Alejandro Fajuri N., Universidad Católica de Chile.

Editores Internacionales

Dr. Tomás Romero, Sharp Chula Vista Medical Center, California, EE.UU.
Dr. Conrad Simpfendorfer, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.
Dr. Walter Durán, University of Medicine and Dentistry, New Jersey, EE.UU.
Dr. Marco Antonio Martínez-Ríos, Instituto Nacional de Cardiología de México "Ignacio Chávez".
Dr. Josep Brugada T., Universidad de Barcelona, España.
Dr. Carlos A Morillo, McMaster University, Ontario, Canadá.
Dr. Daniel Villareal, SUNY Upstate Medical University, New York, USA.

La Revista Chilena de Cardiología, fundada originalmente como Boletín de Cardiología por el Dr. Alexis Lama Toro, publica trabajos originales y artículos de revisión sobre temas de interés cardiológico, cardioquirúrgico y vascular. Los trabajos deben enviarse directamente a la siguiente dirección: Alfredo Barros Errázuriz 1954, oficina 1601, Providencia, Santiago de Chile, respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos podrán ser sometidos a arbitraje de expertos previamente a su publicación. La revista se reserva el derecho de rechazar o hacer correcciones de forma a los textos enviados. Esta revista puede leerse también en formato digital ingresando a www.sochicar.cl y www.scielo.cl.

Producción Gráfica: taller700 / patriciouribeb@taller700.cl

Investigación Clínica

- ***Intervenciones coronarias percutáneas guiadas con medición de flujo de reserva coronario.*** 11
Mauricio Aninat, Humberto Torres, Luis Becerra, Felipe Aninat, Patricia Valenzuela, Sergio Ramos, Alex Mora

- ***Acceso por vía cubital como alternativa al acceso radial para diagnóstico e intervenciones coronarias: serie de 29 pacientes*** 16
Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Leoncio León, Francisco Ramírez, Mery Mestas, Karla Zuanic, Alejandro Martínez

- ***Polimorfismo rs3091244 del gen de la proteína C reactiva influencia los niveles séricos de CRP-hs en individuos de la región de La Araucanía*** 22
Nicolás Saavedra, Angela Fallard, Marco Araya, Pamela Serón, Fernando Lanas, Luis A. Salazar

- ***Asociación de variantes funcionales en genes del metabolismo de la homocisteína con riesgo de trombosis venosa profunda e hiperhomocisteinemia en individuos del Sur de Chile*** 28
Nefthalí Guzmán, y Luis A. Salazar

- ***Mayor actividad de rho kinasa en leucocitos circulantes se asocia a estrés oxidativo y rigidez arterial en hipertensos diabéticos*** 34
Luigi Gabrielli, Alejandro Berkovitz, Italo Mora, Ulises Novoa, Iván Godoy, Paul MacNab, Samuel Córdova, Ivonne Padilla, Paola Rigotti, Lorena García, Sergio Lavandero, María Paz Ocaranza, Jorge Jalil.

- ***Reparación endovascular de Aneurisma aórtico abdominal: estudio piloto de endoprótesis Ovation™. Resultados comparativos*** 42
Francisco Valdés, Renato Mertens, Michel Bergoeing, Leopoldo Mariné, Albrecht Krämer, Francisco Vargas, Guillermo Lema, Roberto Canessa y Jeanette Vergara.

- ***Comparación de angiografía coronaria con el ultrasonido intracoronario como patrón de referencia en el diagnóstico de vasculopatía post trasplante cardíaco.*** 47
Humberto Torres, Mauricio Aninat, Luis Becerra, Lorenzo Merello, Sergio Ramos, Alex Mora, Patricia Valenzuela, Marión Ramírez, Roxana Arce, Jocelyn Cifuentes, Isabel Rodríguez

Investigación básica

- ***Hidroclorotiazida y espironolactona reducen la hipertrofia de la pared aórtica en la hipertensión arterial experimental*** 52
David Mondaca, Patricio Araos, Cristián Yañez, Ulises Novoa, María Paz Ocaranza, Jorge Jalil

Editoriales

- *Guía de presión y medición de la reserva de flujo coronario fraccional (FFR)* 59
Manuel Méndez
- *Vasculopatía post trasplante cardíaco* 61
Luis Sepúlveda M.

Artículos de Revisión

- *Seudoaneurismas iatrogénicos de arteria femoral: factores de riesgo, prevención y opciones terapéuticas.* 65
Luis Meneses.

Imágenes en cardiología

- *Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) en Miocardiopatías* 71
Ricardo Baeza, Álvaro Huete

Caso Clínico

- *Mesotelioma primario del pericardio* 72
Julio Díaz-Pérez, Lucero Quiroga, Carlos Rangel, Anderson Remolina, Gabriel Hurtado-Gómez

Summary

Clinical Research

- ***Percutaneous coronary intervention guided by measurement of coronary flow reserve*** 11
Mauricio Aninat, Humberto Torres, Luis Becerra, Felipe Aninat, Patricia Valenzuela, Sergio Ramos, Alex Mora
- ***The ulnar approach as an alternative to the radial access for coronary angiography and coronary interventions. A pilot study on 29 patients.*** 16
Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Leoncio León, Francisco Ramírez, Mery Mestas, Karla Zuanic, Alejandro Martínez
- ***Single nucleotide polymorphism rs3091244 of CRP gene is associated with higher levels of hs-CRP in Chilean subjects.*** 22
Nicolás Saavedra, Angela Fallard, Marco Araya, Pamela Serón, Fernando Lanas, Luis A. Salazar
- ***Association of functional variants in homocysteine metabolism genes, deep venous thrombosis risk and hyperhomocysteinemia in Southern Chilean subjects*** 28
Neftalí Guzmán, y Luis A. Salazar
- ***Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: comparative results of a pilot study using the Ovation™ prosthesis.*** 34
Luigi Gabrielli, Alejandro Berkovitz, Italo Mora, Ulises Novoa, Iván Godoy, Paul MacNab, Samuel Córdova, Ivonne Padilla, Paola Rigotti, Lorena García, Sergio Lavandero, María Paz Ocaranza, Jorge Jalil.
- ***Comparison of coronary angiography and intra-coronary ultrasound as “gold standard” in the diagnosis of post cardiac transplantation vasculopathy*** 42
Francisco Valdés, Renato Mertens, Michel Bergoeing, Leopoldo Mariné, Albrecht Krämer, Francisco Vargas, Guillermo Lema, Roberto Canessa y Jeanette Vergara.
- ***Increased Rho-kinase activity in peripheral leukocytes is associated to oxidative stress and decreased compliance of the arterial wall in diabetic hypertensive patients*** 47
Humberto Torres, Mauricio Aninat, Luis Becerra, Lorenzo Merello, Sergio Ramos, Alex Mora, Patricia Valenzuela, Marión Ramírez, Roxana Arce, Jocelyn Cifuentes, Isabel Rodríguez

Basic Research

- ***Hydrochlorothiazide and spironolactone decrease aortic wall hypertrophy in experimental arterial hypertension*** 52
David Mondaca, Patricio Araos, Cristián Yañez, Ulises Novoa, María Paz Ocaranza, Jorge Jalil

Editorials

- *Measurement of coronary flow reserve in coronary interventions* 59
Manuel Méndez
- *Post cardiac transplantation vasculopathy* 61
Luis Sepúlveda M.

Review article

- *Femoral artery pseudoaneurisms after percutaneous interventions* 65
Luis Meneses

Images in cardiology

- *Nuclear Magnetic Resonance in cardiomyopathies* 71
Ricardo Baeza, Álvaro Huete

Clinical Case

- *Primary pericardium mesothelioma* 72
Julio Díaz-Pérez, Lucero Quiroga, Carlos Rangel, Anderson Remolina, Gabriel Hurtado-Gómez.



SOLACI '11

SANTIAGO DE CHILE



XVII Congreso SOLACI

XIVª Jornada de Hemodinamia de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular - Jornada Anual de Cirugía Vascul

3 al 5 de Agosto
de 2011
Casapiedra
Santiago de Chile

Curso anual de Cardiología de SOCHICAR.

- Epidemiología, Nuevos Factores de Riesgo y Fisiopatología de la Enfermedad Aterosclerótica.
- Diagnóstico Precoz de Aterosclerosis y Evaluación No Invasiva de la Enfermedad Coronaria.
- Angina Crónica Estable, Diagnostico, Tratamiento Médico y Revascularización.
- Enfermedad de Tronco de Coronaria Izquierda y Enfermedad de Múltiples Vasos, Diabéticos.
- Antiagregación Plaquetaria y Anticoagulantes, Rol de las Diferentes Terapias.
- Síndrome Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST; Tratamiento Agresivo vs. Tratamiento Conservador; Rol de la Cirugía.
- Manejo del Paciente con DES, Complicaciones Alejadas.
- Tratamiento Trombolítico en IAM, Angioplastia primaria y Angioplastia de rescate, Criterios para su uso Racional.
- IAM Desde la Injuria por Reperusión a la Terapia Celular.
- Complicaciones Agudas del IAM y Rol del Tratamiento Quirúrgico en IAM.
- Estratificación de Riesgo y Prevención Secundaria post IAM.
- Decisiones Complejas en EC: Cirugía no Cardíaca y DES; Enf Vascul Combinada.
- Aneurisma aórtico abdominal y Disección Aórtica.
- Enfermedad Carotídea y Renovascular.
- Insuficiencia Arterial Crónica de Extremidades Inferiores.



contacto: congreso@solaci.org



*Hay compromisos
que duran toda la vida.
Y queremos estar ahí
para hacerlos posibles*

En Chile, la principal causa de muerte es por infartos
Cardio y Cerebrovasculares*



Cardioaspirina, prevención y protección
Cardio y Cerebrovascular



Bayer

Si es Bayer, es bueno

* www.minsal.cl



Intervenciones coronarias percutáneas guiadas con medición de flujo de reserva coronario.

Mauricio Aninat, Humberto Torres, Luis Becerra, Felipe Aninat, Patricia Valenzuela, Sergio Ramos, Alex Mora

Laboratorio de Hemodinamia y Angiografía.
Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar.
Universidad de Valparaíso, Facultad de Medicina,
Escuela de Medicina, Valparaíso, Chile.

Recibido el 31 de diciembre de 2010 / Aceptado el 15 de febrero de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 11 - 15

Resumen:

Introducción: La revascularización de una estenosis coronaria que induce isquemia mejora el estatus funcional del paciente y su pronóstico. Por el contrario, la angioplastia de una lesión que no provoca isquemia puede implicar complicaciones sin beneficios. La medición de flujo de reserva coronario (FFR) es un índice del significado fisiopatológico de las estenosis coronarias.

Objetivos: Comparar los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes en quienes la FFR permitió excluir una o más lesiones de angioplastia (Grupo FFR >0,75) con aquellos en que ésta obligó a la revascularización (grupo FFR < 0,75).

Métodos: Estudio observacional en 74 pacientes derivados para angioplastia entre agosto de 2006 y julio de 2010. Se realizó medición de FFR con adenosina a lesiones de severidad intermedia (60-70%). Una FFR translesional <0,75 se consideró significativa para isquemia y subsidiaria de angioplastia.

Se hizo un seguimiento de los MACE definidos como: muerte, infarto, necesidad de revascularización y/o presencia de angor.

Resultados: 35 pacientes (47,3%) constituyeron el Grupo FFR >0,75, y en ellos disminuyó el porcentaje de lesiones múltiples angiográficamente significativas (dos o más vasos), desde un 51,4% (previo a la realización de FFR), a un 25,7%. En este grupo se utilizó un promedio de 0.7 stents por paciente, mientras que en el grupo FFR <0,75 (39 pacientes), este fue de 1.5 stents. Se efectuó un seguimiento promedio de 21,5 meses. Diecinueve pacientes (25,6%) desarrollaron MACE (28 eventos). No hubo fallecidos ni diferencias significativas en el análisis multifactorial en cuanto a infartos o angor, pero sí en la necesidad de nueva revascularización, siendo ésta significativamente mayor en el grupo FFR <0,75 (12,8% versus 2,9%, p=0,047).

Conclusiones: La medición del FFR permite, en caso de descartar isquemia, disminuir la necesidad de angioplastias, sin aumento de MACE en el seguimiento a mediano plazo. En el grupo de pacientes con FFR <0,75 se requieren nuevos procedimientos de revascularización, lo que es concordante con el mayor número de lesiones tratadas.

Correspondencia:

Dr. Mauricio Aninat Harnecker,
maraninat@gmail.com



Percutaneous coronary intervention guided by measurement of coronary flow reserve

Background: The treatment of coronary stenosis causing myocardial ischemia improves functional capacity and prognosis. Treatment of non-ischemia inducing coronary stenosis may lead to complications with no benefit to the patient. Measurement of coronary flow reserve (CFR) may be used to assess the significance of coronary artery stenosis.

Aim: To compare major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with significant stenosis (CFR < 0.75), with those in which one or more stenosis was not significant (CFR > 0.75) and thus were not subjected to PTCA in the corresponding artery.

Methods: 74 patients were included from August 2006 to July 2010. CFR was measured in lesions exhibiting 60-70% stenosis, using adenosine. A value <0.75 was considered significant and led to PTCA. Patients were followed for death, myocardial infarction, revascularization and/or angina.

Results: 35 patients (47%) constituted the >0.75 CFR group. After evaluation of CFR the number of significant

coronary stenosis decreased from 51.4% to 25.7%. They received a mean of 0.7 stents per patient. On the other hand, in the group with CFR <0.75 (39 patients) the mean number of stents was 1.5. Patients were followed for a mean of 21.5 months. 28 MACE events were observed in 19 patients (25.6%). No deaths were observed. Multivariable analysis revealed no significant difference between groups regarding myocardial infarction or angina. The need for myocardial revascularization was greater in the CFR <0.75 group compared to the CFR >0.75 group (12.8% vs 2.9%, respectively, $p=0.047$).

Conclusion: The exclusion of myocardial ischemia as inferred by a CFR >0.75 allowed a significantly lower number of PTCAs without increase in MACE at a medium term follow up. A greater number of revascularization procedures was required in patients with CFR <0.75, which is expected from the greater number of lesions subjected to PTCA.

Key words: PTCA, coronary stenosis, coronary flow reserve

Introducción

La isquemia miocárdica es el factor dominante que determina la evolución clínica y el pronóstico del paciente en la angina crónica estable. El riesgo de muerte o de infarto del miocardio, en un seguimiento a 5 años, es 20 veces más alto en una lesión isquémica que en una no isquémica¹, y el pronóstico es mejor con la revascularización que con el tratamiento médico conservador, especialmente cuando la isquemia total miocárdica determinada por la lesión es alta. Por otra parte, la angioplastia de lesiones coronarias que no provocan isquemia no es beneficiosa y se puede asociar a un aumento de la mortalidad². Por lo tanto, la detección de la isquemia es el factor principal para determinar el beneficio de la revascularización³.

Son conocidas las limitaciones que tiene la angiografía para determinar la importancia de las lesiones coronarias, especialmente de aquellas de severidad intermedia⁴. Además, los exámenes no invasivos para precisar isquemia miocárdica, en nuestro medio, son difíciles de obtener y ofrecen dificultades para poder localizar cuáles son las lesiones que estarían provocando isquemia⁵.

El Flujo Fraccional de Reserva coronario (FFR) es una medición fisiológica que permite calcular la importancia de una estenosis coronaria. Se define como la razón entre el máximo flujo obtenido a través de una estenosis y el flu-

jo máximo normal en la arteria. El FFR se obtiene midiendo las presiones pre y postlesionales durante una hipermia miocárdica máxima. La medición del flujo fraccional de reserva coronario es una manera práctica y segura de evaluar la isquemia producida por una lesión obstructiva coronaria⁶. Esta permite interrogar separadamente la importancia funcional de cada lesión coronaria y determinar cuál es la que produce isquemia miocárdica y amerita, por lo tanto, una revascularización.

Objetivos

Evaluar a mediano plazo la evolución clínica de los pacientes sometidos a medición del FFR en lesiones categorizadas como de severidad intermedia en el examen angiográfico, comparando la evolución de los pacientes cuyas lesiones intermedias requirieron angioplastia tras la medición (lesiones isquémicas), con aquellos cuyas lesiones evaluadas permitieron excluirlas de la angioplastia (lesiones no isquémicas).

Hipótesis

La angioplastia coronaria debe ser efectuada sólo en estenosis coronarias que provoquen isquemia. Aunque la impresión angiográfica sea la de una lesión significativa, si la



medición del FFR revela que no produce isquemia, ésta no debe ser sometida a angioplastia.

Material y Métodos

Entre Agosto del año 2006 y Julio del 2010, se realizó evaluación de la importancia fisiológica de las lesiones coronarias de severidad intermedia (apreciación visual de la estenosis entre 50 y 70 %) empleando la medición del FFR, a 74 pacientes enviados para angioplastia coronaria en base a los hallazgos angiográficos. Para ello se utilizó una guía de presión (Sistemas Médicos RAD). Este alambre-guía coronario de 0,014 pulgadas de diámetro contiene en su parte distal un transductor electrónico de presión, y es introducido a través del catéter guía dentro de la coronaria, negociando el paso a través de la estenosis y ubicando la zona del transductor distal a ella.

A continuación, se inyecta adenosina intracoronaria por el catéter guía en dosis variables entre 30 y 60 microgramos; ello produce una vasodilatación máxima de la microcirculación coronaria; condición indispensable para la medición del gradiente de presiones translesionales. Se miden en forma simultánea las presiones obtenidas en el extremo del catéter guía y en el transductor de la guía. El FFR es calculado con la presión media distal a la estenosis, dividida por la presión media aórtica obtenida en forma simultánea durante la hiperemia máxima. Se considera que una isquemia es significativa cuando el FFR es \leq a 0,75, lo que significa que la estenosis impide, en vasodilatación máxima, un 25% o más del flujo miocárdico máximo que le correspondería en caso de no existir dicha estenosis. Un FFR sobre 0,75 supone ausencia de isquemia.

La medición del FFR se efectuó sólo en las lesiones angiográficas de severidad intermedia, en el rango de 50% a 70% por estimación visual de 2 operadores. Si el FFR resultaba igual o menor de 0,75, se procedía a la angioplastia de la lesión. Si, por el contrario, el FFR era mayor de 0,75 no se efectuaba intervención en esa lesión. Los pacientes incluidos en este estudio presentaron lesiones coronarias de un vaso o de múltiples vasos y fueron catalogados clínicamente como anginosos estables. Las angioplastias se efectuaron con las técnicas habituales utilizando la guía de presión para la introducción de balones y stents. En la gran mayoría se utilizó stents sin drogas.

Identificados los pacientes, se procedió a la recolección de datos mediante entrevista telefónica y revisión de fichas clínicas. Los puntos finales que se registraron fueron: muerte, infarto, revascularización y presencia de

angina.

Para efecto de análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

Resultados

Desde Agosto del año 2006 hasta Julio del año 2010, se revisaron en forma consecutiva los procedimientos efectuados en nuestro Laboratorio en los cuales se utilizó la medición del FFR en lesiones angiográficas intermedias para dilucidar si producían o no isquemia del área de miocardio irrigado. Ello permitió reunir a 74 pacientes, 54 hombres y 20 mujeres, con edades promedio de $64,5 \pm 9,3$ años. 76 estenosis coronarias fueron evaluadas con la guía de presión. Como resultado de la medición del FFR se observó una reducción importante del grado isquémico lesional coronario del conjunto de los pacientes. La enfermedad multivaso disminuyó desde un 51,4% a un 25,7%, y un 19% de los pacientes resultó sin lesiones significativas (Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Grado lesional coronario evaluado mediante angiografía.

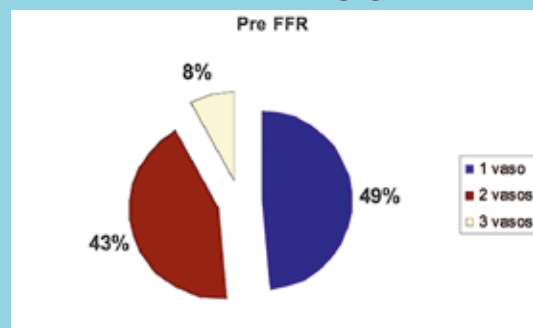
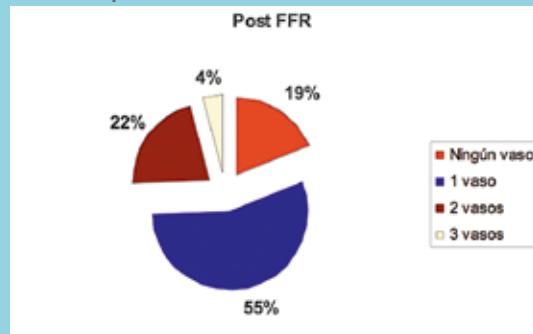


Gráfico 2. Grado lesional coronario posterior a la medición del FFR.



De acuerdo al resultado de la medición del FFR los pacientes se separaron en 2 Grupos. El Grupo 1 lo constituyeron 35 pacientes (47.3% del total) cuya medición



Figura 1. Distribución de los pacientes según resultados de la medición del FFR.

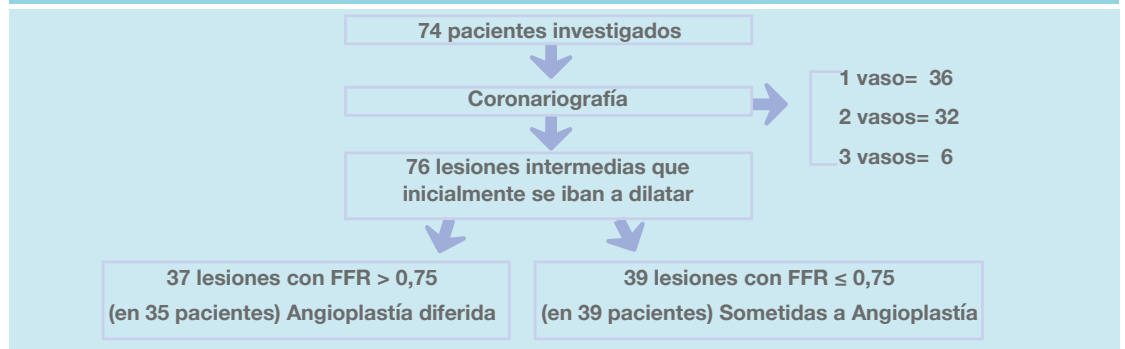


Figura 2. Evolución clínica de los grupos estudiados.



del FFR fue mayor de 0,75 y por lo tanto no requirieron intervención sobre las lesiones coronarias evaluadas. El Grupo 2 lo conformaron 39 pacientes (52.7% del total) con $FFR \leq 0,75$ a los cuales se les efectuó angioplastía con implante de stent en la lesión evaluada (Figura 1); sólo 6 de estos pacientes recibieron stent con drogas (15,3%). Todos los procedimientos fueron exitosos.

Los aspectos demográficos, factores de riesgo coronarios y grado lesional coronario fueron similares para ambos grupos (Tabla 1).

La reducción de las lesiones significativas como resultado de la medición del FFR repercutió en una disminución importante de las angioplastías en el Grupo 1. En

este grupo se utilizó 0.66 stents por paciente y en el Grupo 2 se emplearon 1.46 stents por paciente. El tiempo de seguimiento clínico promedio fue de $21,5 \pm 15,1$ meses.

En cuanto a los puntos finales del estudio, se observó que no hubo diferencias en los grupos en relación a mortalidad, infartos e isquemia residual. Sin embargo, se apreció una diferencia significativa en la necesidad de una nueva revascularización en favor del grupo 1 (Figura 2).

Discusión

El presente estudio muestra que la medición objetiva



Tabla 1. Variables demográficas, factores de riesgo y grado lesional coronario de los Grupos 1 y 2.

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (años +/- DE)	66,6 +/- 9,3	62,7 +/- 8,9	ns
Hombres (n)	24 (69%)	30 (77%)	ns
Factores de riesgo (n)			
DM	14 (40%)	16 (41%)	ns
HTA	31 (89%)	35 (90%)	ns
Tabaquismo	11 (31%)	12 (31%)	ns
Dislipidemia	12 (34%)	9 (23%)	ns
Vasos enfermos (n)			
Un vaso 1	3 (37%)	23 (59%)	ns
Multivaso	22 (63%)	16 (41%)	ns

del carácter isquémico de las lesiones coronarias angiográficas intermedias, permite reducir el número de angioplastías que se programan guiadas por angiografía. Esto se logra en el Laboratorio de Hemodinamia, en forma expedita, empleando la guía de presión sin demorar el procedimiento ya que se emplea la misma guía en caso de requerirse la angioplastía. En esta serie no se apreciaron diferencias en mortalidad, infartos o recurrencia de angina, pero se observaron menos reintervenciones en el grupo en que las lesiones no se intervenieron. Estimamos que el número reducido de pacientes, el escaso grado de compromiso coronario (la mayoría con lesión de 1 vaso) y quizás el poco tiempo de observación, no permitió observar otras diferencias, como está consignado en la literatura⁷. El número de stents ocupados se redujo en forma importante, con la consiguiente

disminución de costos.

En nuestro estudio solamente fueron evaluadas con FFR las lesiones angiográficamente intermedias, destacando, en relación a otros estudios³, la alta proporción de lesiones isquémicas detectadas con la guía de presión (57%) lo que revela una buena aproximación visual angiográfica de la severidad de las lesiones.

En conclusión, la angioplastía coronaria de lesiones angiográficas intermedias guiada con medición del flujo fraccional de reserva coronario, permite reconocer a aquellas que no producen isquemia y que, por lo tanto, no deben ser revascularizadas. La evolución a mediano plazo de estos pacientes es similar a la de aquellos sometidos a angioplastía en cuanto a mortalidad, infartos y angina recurrente, pero es superior en relación a la menor necesidad de nuevas revascularizaciones.

Referencias:

1. ISKANDER SH, ISKANDRIAN AE. Risk assesment using single-photon emission computed tomographic technetium-99 m setamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
2. HACHAMOVITCH R, HAYES SW, FRIEDMAN JD, COHEN I, BERMAN DS. Comparison of the Short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion *Circulation* 2003;107:2900-2907.
3. PIJLS NH, VAN SCHAARDENBURGH P, MANOHARAN P, BOERSMAE, BECH JW, VANT VEER M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2105-11
4. FISCHER JJ, SAMADY H, MCPHERSON JA, SAREMBOCK II, POWERS ER, GIMPLE LW, Et al. Comparison between visual assesment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210-5.
5. LIMA RS, WATSON DD, GOODE AR, SIADATY MS, RAGOSTA M, BELLER GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:64-70
6. PIJLS NH, VAN GELDER B, VAN DER VOORT P, PEELS K, BRACKE FA, BONNIER HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92:3183-93 et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-24.



Acceso por vía cubital como alternativa al acceso radial para diagnóstico e intervenciones coronarias: serie de 29 pacientes

Manuel Méndez^{1,2}, Osvaldo Pérez^{1,2}, Leoncio León¹, Francisco Ramírez¹, Mery Mestas¹, Karla Zuanic¹, Alejandro Martínez².

1) Laboratorio de Cardiología Intervencionista Hospital Dr. Sótero del Río
2) Centro de Diagnóstico y Terapia Endovascular, Hospital Clínico Pontificia
Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367 Santiago de Chile

Recibido el 28 de diciembre 2010 / Aceptado 15 de febrero 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 16 - 19

Resumen:

Objetivo: Evaluar la seguridad y resultados de los procedimientos coronarios por vía cubital.

Pacientes y Método: Se evaluó en forma retrospectiva todos los pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos por vía cubital en el laboratorio de hemodinámica del hospital Dr. Sótero del Río entre el 29 de Enero del 2009 y el 31 de Agosto del 2010. Todos los pacientes fueron sometido a prueba de Allen birideccional antes del estudio y en todos se intentó el acceso radial como primera alternativa. Se registraron características tanto clínicas como del procedimiento. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente al alta

y en forma telefónica.

Resultados : De un total del 1937 procedimientos coronarios 29 fueron por vía cubital (1,49%). 12 pacientes fueron sometidos a angioplastia, 6 de ellas primaria, 17, 2 % de los pacientes resultaron diabéticos, 51,7% hipertensos e igual porcentaje de mujeres.

Todos los procedimientos fueron exitosos. No hubo complicaciones isquémicas ni hemorrágicas al momento del alta. No se registraron complicaciones clínicas en el seguimiento alejado a 6,5 meses promedio.

Conclusión : El acceso por vía cubital con vaina 6 french es una alternativa segura y eficaz tanto para diagnóstico angiográfico como para procedimientos terapéuticos, independiente del contexto clínico del paciente.

Correspondencia:
Dr. Manuel Méndez
mmendezl@yahoo.com



The ulnar approach as an alternative to the radial access for coronary angiography and coronary interventions. A pilot study on 29 patients.

Aim: to evaluate the safety and feasibility of the ulnar percutaneous approach for cardiac catheterization as an alternative to the radial access in every day practice.

Patients and Methods: a retrospective evaluation was performed in 29 patients undergoing a coronary angiography or intervention using the ulnar approach after a failed radial attempt, between January 2009 and August 2010. A 6 French sheath was used in all patients. Clinical and procedure related events were evaluated at discharge, at 30 days and in the month of August 2010.

Results: the 29 patients constituted 1.5% of the total

number of procedures performed in the corresponding time interval. 12 of the 29 were PTCAs, 6 of them in the setting of acute myocardial infarction. Diabetes was present in 17.2%, hypertension in 51.7% and 51.7% were women. The procedures ended without events in every patient. No vascular or hemorrhagic complications were observed during follow up.

Conclusion: the ulnar approach can be safely used as an alternative to radial access for coronary angiography and intervention

Key words: ulnar vascular access, coronary artery interventions.

Introducción:

El acceso por punción radial para diagnóstico y terapia coronaria se ha transformado en la vía de elección en muchos centros dado la baja tasa de complicaciones vasculares, la comodidad y confort para el paciente y la posibilidad de deambulacion precoz que se traducen en menor estadía hospitalaria. Sin embargo, la variabilidad anatómica y de tamaño, así como la inadecuada irrigación colateral, no siempre hacen posible el acceso por esta arteria¹⁻⁶.

Desde que en el 2001 Terashima⁷ reportara el uso de la arteria cubital o ulnar para diagnóstico y terapia coronaria, esta arteria se ha transformado en una alternativa en pacientes seleccionados aún cuando las características anatómicas, principalmente la cercanía con el nervio cubital y su profundidad la hacen potencialmente propensa a complicaciones diferentes a las de la arteria radial.

Dos estudios aleatorios han comparado este acceso con la punción por vía radial demostrando la efectividad y seguridad de la punción ulnar en cerca de 400 pacientes con tasas de éxito y oclusión arterial del todo comparables⁸⁻⁹.

El acceso radial es la vía por defecto en nuestro centro luego de un período de entrenamiento que incluyó a más de 200 procedimientos por cada operador. En algunos casos, tras fracasar el acceso radial hemos utilizado el acceso cubital como alternativa natural de esta técnica.

Objetivo

Evaluar la seguridad y resultados del acceso cubital (ulnar) como alternativa a la punción radial en una serie de 29 pacientes consecutivos realizados

en nuestro centro.

Pacientes y método

Se evaluó en forma retrospectiva todos los pacientes sometidos a procedimientos

diagnósticos y terapéuticos por vía cubital en el laboratorio de cardiología intervencionista del hospital Dr. Sótero del Río entre Enero del 2009 y Agosto del 2010. Todos los pacientes fueron sometido a prueba de Allen bidireccional antes del estudio, todos los pacientes tenían arteria cubital palpable y en todos se intentó sin éxito la punción radial como primera alternativa. Nunca se puncionó la cubital del mismo lado si es que se había instalado un introductor en la radial correspondiente o el pulso radial había desaparecido, lo que se consideró como criterio de exclusión.

Se registraron las características clínicas y del procedimiento. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente al alta y en forma telefónica a los 30 días y al año. En aquellos pacientes en que el tiempo de seguimiento fue de entre 30 días y un año se les realizó una encuesta telefónica durante el mes de agosto del 2010.

Seis pacientes fueron sometidos a doppler de las arterias de la mano correspondiente.

Punción cubital y procedimiento

La punción se realizó con el brazo extendido al costado de cuerpo luego de la aplicación subcutánea de 2 ó 3 cc de lidocaína al 5% dentro de los 2 cm proximales al hueso pisiforme sobre un segmento de la arteria palpable usando el set de punción e introductor radial hidrofílico Terumo (Terumo Corporation). La punción se rea-



lizó con técnica transfixiante, tal como se recomienda para este set. Todos los introductores utilizados fueron 6 french (F). La canulación arterial selectiva para diagnóstico se realizó con catéteres Judkins izquierdo (JL) y derecho (JR) 5 F. Las angioplastias se realizaron con catéteres 6 F. Todos los pacientes recibieron 5000 U de heparina I.V. al inicio del procedimiento y se completó la dosis hasta alcanzar 100 U/kg en caso de angioplastia.

Todos los introductores fueron retirados inmediatamente terminado el procedimiento aplicando compresión con la banda neumática TR Bandtm (Terumo Corporation) por dos a tres horas, posterior a lo cual se dejó un apósito semi compresivo por 4 a 6 horas. El alta de los pacientes se programó según el diagnóstico de ingreso.

Resultados

De un total de 1937 pacientes sometidos a estudio coronario en el período antes detallado, 29 fueron por acceso cubital (1,49%). En todos los casos en que se intentó la punción ulnar, ésta fue exitosa. Las características clínicas de los pacientes se observan en la tabla 1.

En los 29 pacientes se realizó angiografía diagnóstica. Todas las inyecciones fueron selectivas y se lograron con catéteres JL 3,5 para mujeres y 4 para hombres, en el caso del árbol coronario izquierdo, y JR 4 para la arteria coronaria derecha. Salvo en un caso en que la arteria coronaria derecha se originaba en el seno coronario izquierdo, no se utilizaron más catéteres que los descritos (canulación diagnóstica y terapéutica con Amplatz izquierdo y derecho respectivamente).

Se realizaron 12 angioplastias, 6 de ellas primarias. Ocho angioplastias se realizaron sobre territorio dependiente del tronco coronario común izquierdo utilizando en todas catéter guía Launcher EBU 3,5 (catéter de primera elección), 4 de ellas sobre la arteria descendente anterior.

Cuatro angioplastias se realizaron sobre la arteria coronaria derecha utilizando en tres de ellas catéter guía Judkins derecho curva 4 y en una ocasión un catéter Launcher Amplatz derecho curva 2 (caso descrito en párrafo anterior). Todos los procedimientos fueron exitosos.

En 21 pacientes el acceso fue vía cubital derecha, en los 8 restantes se accedió desde la izquierda, ya sea porque el procedimiento se inició por ese lado o por la calidad del pulso cubital.

Ningún paciente presentó espasmo clínico relevante de la arteria cubital.

No se registró ninguna complicación del sitio de punción al alta ni en el seguimiento promedio de 6,5 meses.

(1-14 meses, mediana de 8 meses).

Seis pacientes (3 de ellos angioplastia) fueron sometidos a doppler de la arteria correspondiente entre uno y 9 meses después del procedimiento; ninguno presentó oclusión de la arteria.

Tabla 1	N	%
Mayores 75 años	3	10
Mediana edad (años)	60	
Promedio edad (años)	57,8	
Diabetes Mellitus 2	5	17,2
Hipertensión arterial	15	51,7
Tabaquismo	8	27
Síndrome coronario agudo	15	51,7
Mujeres	15	51,7
Angioplastia	12	41,3
Angioplastia primaria	6	20,5

Discusión

El acceso por vía radial para diagnóstico y terapia coronaria ha demostrado ser más seguro que el femoral, principalmente, por la disminución de las complicaciones en el sitio de punción¹⁰. Nuestro centro accede en algo más del 96% de los casos por esta vía.

Si bien el número de procedimientos por vía cubital dio cuenta de algo menos del 1,5 % del total de procedimientos realizados, en nuestra serie no se presentaron complicaciones del sitio de punción, así como tampoco evidencias clínicas de trauma del ulnar, lo que está en concordancia con lo descrito en series electivas y estudios aleatorizados recientes⁸⁻⁹⁻¹¹, confirmando que el acceso ulnar es tan seguro como el radial. Sin embargo, ninguna de estas series incluyó angioplastias primarias. Doce de los pacientes fueron sometidos a angioplastia utilizándose los catéteres de alto flujo habituales según la elección del operador no presentándose ninguna dificultad en la manipulación de éstos. Seis de estas angioplastias fueron durante el transcurso de infarto con supradesnivel del segmento ST reforzando la idea de la disponibilidad de este acceso en situaciones de la práctica clínica diaria.

La arteria cubital suele ser de mayor diámetro que la arteria radial y con menor número de receptores alfa lo que explicaría la facilidad para puncionarla y la ausencia de espasmo clínicamente relevante como ya ha sido reportado con anterioridad¹¹.

La curva de aprendizaje del cateterismo por vía radial es



más larga que por vía femoral.

La experiencia en publicada de nuestro grupo confirman que la tasa de fracasos es inversa al número de procedimientos y a la complejidad de éstos, experiencia que es del todo aplicable al acceso por vía ulnar.

Un buen tema a debatir es la necesidad de realizar este acceso en los casos en que la radial no es accesible. Está demostrado que las complicaciones, sobre todo hemorrágicas, son menores por vía radial y que los resultados son comparables al acceso cubital⁸⁻⁹. A nuestro juicio, parece del todo necesario extremar lo que se ha denominado erróneamente como “acceso desde el carpo”¹².

La tasa de oclusión radial varía en torno al 5% pero el proceso de cicatrización así como el daño no oclusivo sobre la arteria hacen que otra razón discutible para usar la vía cubital es la de preservar la radial ya sea para ser utilizada como injerto libre durante cirugía de revascularización miocárdica o en pacientes sometidos a diálisis, en la fabricación de fístulas arterio venosas.

Limitaciones

Desde luego se trata de una serie retrospectiva que si bien incluye pacientes no seleccionados, en todos ellos la arteria cubital era palpable no registrándose el número de pacientes que, frente a una punción radial frustra, no fue posible palpar la cubital teniendo que cambiar el acceso. Otra limitación se refiere a la ausencia de registro de tiempos del procedimiento y de radioscopia o dosis total de radiación, así como la falta de imágenes que certifiquen la permeabilidad de la arteria en un porcentaje mayor de pacientes.

Conclusión

El acceso por vía cubital con vaina 6 french es una alternativa segura y eficaz tanto para diagnóstico angiográfico, como para procedimientos terapéuticos, independiente del contexto clínico del paciente.

Referencias:

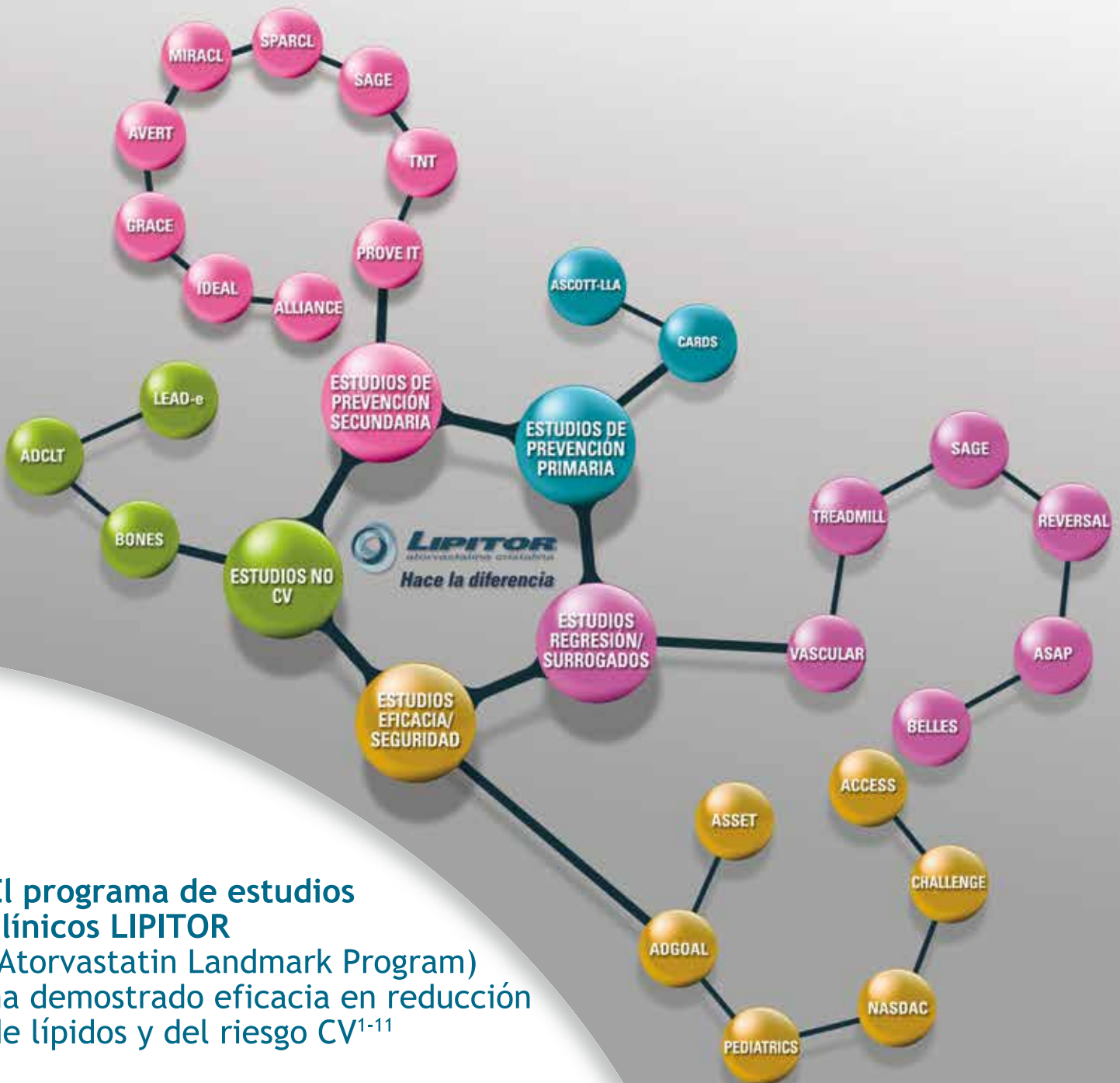
1. KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary Palmaz-Schatz stent implantation. *Am Heart J* 1994; 128: 167-174.
2. CRUDEN NL, TEH CH, STARKEY IR, NEWBY DE. Reduced vascular complications and length of stay with transradial rescue angioplasty for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2007; 70: 670-675.
3. CHASE AJ, FRETZ EB, WARBURTON WP, KLINKE WP, CARERE RG, PID, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the MORTAL study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008; 94: 1019-1025.
4. FEIT F, VOELTZ MD, ATTUBATO MJ, LINCOFF AM, CHEW DP, BITTL JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1364-1369.
5. RAO SV, OU FS, WANG TY, ROE MT, BRINDIS R, RUMSFELD JS, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 379-386.
6. NAGAI S, ABE S, SATO T, HOZAWA K, YUKI K, HANASHIMA K, et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999; 83: 180-186. *Cardiovasc Interv* 2004; 61: 56-59.
7. TERASHIMA M, MEGURO T, TAKEDA H, ENDOH N, ITO Y, MITSUOKAM, et al. Percutaneous ulnar artery approach for coronary angiography: a preliminary report in nine patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 410-414.
8. LI YZ, ZHOU YJ, ZHAO YX, GUO YH, LIU YY, SHI DM, et al. Safety and efficacy of transulnar approach for coronary angiography and intervention. *Chin Med J* 2010; 123: 1774-1779
9. APTECAR E, PERNES JM, CHABANE-CHAOUCH M, BUS-SYN, CATARINO G, SHAHMIR A, et al. Transulnar versus transradial artery approach for coronary angioplasty: the PCVI-CUBA study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006; 67: 711-20
10. AGOSTONI P, BIONDI-ZOCCAI GG, DE BENEDETTIS ML, RIGATTIERI S, TURRI M, ANSELMINI M, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 349-56.
11. KNEBEL AV, CARDOSO CO, CORREA RODRIGUES LH, SARMENTO-LEITE RE, DE QUADROS AS, MASCIA GOTTSCHELL CA, et al. Safety and Feasibility of transulnar cardiac Catheterization. *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 268-72.
12. TORSTEN SCHWALN. Transcubital catheterization. *Dtsch Arztebl int* 2009; 106: 685-91



LIPITOR®

atorvastatina cristalina

Hace la Diferencia



El programa de estudios clínicos LIPITOR (Atorvastatin Landmark Program) ha demostrado eficacia en reducción de lípidos y del riesgo CV¹⁻¹¹

LIPITOR®

Más de **400**
estudios clínicos
incluyendo más de
80.000
pacientes!^{1,2}

Información para Prescribir:

Composición. Los comprimidos recubiertos para administración oral contienen el equivalente a 10, 20, 40, 80 mg de atorvastatina cálcica forma cristalina. Excipientes: carbonato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, emulsión de simeticona, hipromelosa, macrogol 3000, dióxido de titanio, talco, además de cera candellina en las presentaciones de 10, 20 y 40 mg. Propiedades farmacológicas. Atorvastatina cálcica forma cristalina es un agente sintético reductor de lípidos, inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis de colesterol. Indicaciones. Atorvastatina está indicada como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos y para incrementar los niveles de HDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria, (hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta) (Fredrickson Tipo IV y V), niveles elevados de triglicéridos séricos (Fredrickson Tipo IV), y para pacientes con dislipoproteíemia (Fredrickson Tipo III) que no responden adecuadamente a una dieta. Atorvastatina está también indicada para la reducción de colesterol total y LDL-colesterol en pacientes con hiperlipidemia familiar homocigota cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. Tratamiento a pacientes hipertensos con colesterol total normal o moderadamente elevado (menor a 250 mg/dL) y que tiene asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular clásico para: Reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardíaca fatal e infarto al miocardio no fatal. Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina pectoris. Atorvastatina está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 sin evidencia de enfermedad coronaria cardíaca, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria cardíaca, tales como retinopatía, albuminuria, fumador o hipertensión para: Reducir el riesgo de infarto al miocardio. Reducir el riesgo de apoplejía o accidente vascular cerebral. En pacientes con evidencia de enfermedad coronaria cardíaca, Atorvastatina está indicada para: Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal. Reducir el riesgo de accidente vascular cerebral fatal y no fatal. Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización. Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Reducir el riesgo de angina. Para pacientes pediátricos (10-17 años de edad, sólo dosis de 10 y 20 mg), la atorvastatina está indicada como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B en niños y niñas posmenstruadas, entre 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si después de un estudio adecuado de la terapia con dieta se encuentran presentes los siguientes hallazgos: a) LDL-colesterol sigue siendo > 190 mg/dL, o b) LDL-colesterol sigue siendo > 160 mg/dL, y existe un antecedente familiar positivo de enfermedad cardiovascular prematura u otros dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular están presentes en el paciente pediátrico. Dosis recomendada. Antes de comenzar la terapia con Atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia mediante una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, así como el tratamiento de otros problemas médicos subyacentes. El paciente debe seguir una dieta estándar enfocada hacia la reducción de colesterol durante la terapia con atorvastatina. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Las dosis pueden ser administradas a cualquier hora del día con o sin alimento. La dosis debe ser personalizada de acuerdo a los valores basales de LDL-colesterol, el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente. Luego del inicio y/o durante la titulación de atorvastatina, deben testarse los niveles de lípidos séricos dentro de 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo a estos valores. Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia combinada (mixta). La mayoría de los pacientes responden bien con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica es evidente dentro de dos semanas y la máxima respuesta se logra alrededor de 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica. Hipercolesterolemia Familiar Homocigota. En un estudio comparativo en pacientes con hiperlipidemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron bien a 80 mg de atorvastatina con una reducción mayor del 15% en LDL-C (18%-45%). Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad, sólo dosis de 10 y 20 mg). La dosis inicial recomendada de atorvastatina es 10 mg/día. La máxima dosis recomendada es 20 mg/día (en esta población de pacientes no se han estudiado dosis superiores a 20 mg). Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la meta recomendada de la terapia. Se deben realizar ajustes a intervalos de 4 semanas o más. Uso en pacientes con Insuficiencia Renal - La insuficiencia renal no tiene influencia en las concentraciones plasmáticas o en las reducciones de LDL-C de atorvastatina. Entonces, no es requerido el ajuste de dosis. Uso en Geriátricos - No se observan diferencias en la seguridad, eficacia u objetivo del tratamiento de dislipidemias entre pacientes ancianos y la población general. Advertencias. Efectos hepáticos. Como con otros agentes reductores de lípidos de la misma clase, elevaciones moderadas (3x por encima del valor máximo del rango normal establecido) de transaminasas séricas hepáticas han sido reportadas luego de la terapia con atorvastatina. La función hepática fue monitoreada en estudios realizados antes y posterior a su comercialización para dosis de atorvastatina de 10, 20, 40 y 80 mg. Cuando la dosis de atorvastatina se redujo o el tratamiento fue interrumpido o discontinuado, los niveles de transaminasas regresaron a valores pretreatmento. Atorvastatina debe ser utilizada con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. Son contraindicaciones para el uso de atorvastatina la enfermedad hepática activa o las elevaciones inexplicadas persistentes de transaminasas. Músculo Esquelético. Se han reportado mialgias en pacientes tratados con atorvastatina, debe ser considerada en cualquier paciente con mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o marcadas elevaciones de creatina fosfoquinasa (CPK). Con otras drogas de esta clase, raros casos han sido reportados de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. La terapia con atorvastatina debe ser temporalmente suspendida o discontinuada en pacientes con cualquier condición aguda, seria, que sugiera miopatía o que tenga factores de riesgo que predispongan al desarrollo de falla renal secundaria a rabdomiolisis (ie, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, y convulsiones no controladas). Contraindicaciones. Atorvastatina está contraindicada en pacientes con: hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación. Enfermedad hepática activa, pacientes con niveles elevados persistentes inexplicados de transaminasas hepáticas que exceden tres veces los valores de referencia normales establecidos, o que estén embarazadas, en lactancia, con alto potencial de quedar embarazada y que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas. Embarazo y Lactancia. Atorvastatina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres con riesgo potencial de embarazo deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas. Atorvastatina debe ser administrada en mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes no deseen la concepción y hayan sido informadas del riesgo potencial hacia el feto. Interacciones. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase aumenta con la administración de potasio que son conocidos por su acción inhibitoria del citocromo P450 3A4 se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Clofibrato/Diltiazem: La co-administración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina. Itraconazol: la co-administración de atorvastatina (20 a 40 mg) e Itraconazol (200 mg) se asoció con un aumento en el área bajo la curva (AUC) de atorvastatina. Jugo de toronja/pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones

plasmáticas de atorvastatina, especialmente con un consumo excesivo de este jugo (>1.2 litros por día). Inductores de citocromo P450 3A: La administración concomitante de Atorvastatina con inductores de citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampincil) puede conducir a una reducción variable en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina (inductor de citocromo P450 3A4 e inhibidor del transportador de eflujo del hepatocito OATP1B1), la co-administración simultánea de atorvastatina con rifampicina es recomendada, ya que la administración retardada de atorvastatina después de la administración de rifampicina, se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Anticóndulos: La co-administración de atorvastatina con suspensiones de anticóndulos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio, disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en un 35%, sin alterar los niveles de LDL-colesterol. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron menores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol fueron co-administrados que cuando se administraron cada uno por separado. Digoxina: las concentraciones en estado estable de digoxina aumentaron aproximadamente un 20% luego de la administración de dosis múltiples de digoxina y atorvastatina. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados apropiadamente. Anticoagulantes orales: La co-administración de anticoagulantes orales que contienen noretindrona y etinil estradiol con atorvastatina produce un aumento de los valores de AUC en aproximadamente un 30% y 20% de noretindrona y etinil estradiol respectivamente; por lo tanto este aumento debiera ser considerado cuando se selecciona un anticoagulante oral en mujeres que reciben atorvastatina. Amiodipino: En un estudio de interacción en sujetos sanos, la administración conjunta de atorvastatina 80 mg y amiodipino 10 mg dio lugar a un aumento del 18% en la exposición a la atorvastatina lo cual no fue clínicamente significativo. Ácido fúlsico: aunque no se han realizado estudios de interacción de atorvastatina y ácido fúlsico, se ha informado de problemas musculares graves como rabdomiolisis en la experiencia posterior al mercado con esta combinación. Los pacientes se deben vigilar estrechamente y puede ser adecuado suspender temporalmente el tratamiento con atorvastatina. Reacciones adversas: atorvastatina es generalmente bien tolerada. La mayor frecuencia (> 1%) de efectos adversos asociados a la terapia con atorvastatina, de los pacientes participantes de estudios clínicos controlados fueron: Desórdenes Psiquiátricos: insomnio. Trastornos Gastrointestinales: náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, constipación, flatulencia pancreatitis, vómitos. Desórdenes del Sistema Nervioso: neuropatía periférica, parosmia, dolor de cabeza. Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamario: Impotencia, infecciones e irritaciones nasofaríngeas, Trastornos en el Metabolismo y Nutrición: hipoglucemia, hiperglucemia, anorexia. Trastornos respiratorios, tórax y mediastínicos: dolor faringo-laríngeo, epistaxis. Trastornos Gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, flatulencia pancreatitis, vómitos. Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, miopatía, inflamación articular, miopatía, miosis, calambres musculares. Investigaciones: Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre. Otros efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyeron: Trastornos psiquiátricos: Pesadillas. Trastornos oculares: visión borrosa. Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus. Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, eructos. Trastornos Hepatobiliares: hepatitis, colestasis. Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, prurito, exantema. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor en el cuello. Trastornos generales y síntomas del sitio de administración: malestar general, arexia. Investigaciones: glóbulos blancos positivos en orina. No todos los efectos indicados anteriormente han sido asociados causalmente con una terapia con atorvastatina. Los pacientes pediátricos (10-17 años de edad, sólo dosis de 10 y 20 mg) tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas similar a aquel grupo de pacientes tratados con placebo. Experiencia Postmarketing: en la experiencia posterior a la comercialización se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales: Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: trombocitopenia. Trastornos del Sistema Inmune: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis). Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: ruptura de tendón. Trastornos del Metabolismo y Nutrición: aumento de peso. Desórdenes del Sistema Nervioso: hipoestesia, amnesia, mareos, disgeusia. Trastornos del Oído y Laberíntico: tinnitus. Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, urticaria. Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: rabdomiolisis, artralgia, dolor de espalda. Trastornos Generales: dolor al pecho, edema periférico, malestar, fatiga. Sobredosis. No hay tratamiento específico en caso de sobredosis con atorvastatina, en caso de presentarse, sólo se debe realizar tratamiento sintomático y medidas de soporte. Debido a la alta unión de atorvastatina a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodialisis colabore de manera significativa al clearance de atorvastatina. Presentaciones: Lipitor® 10 mg x 10 y 30 comprimidos. Lipitor® 20 mg x 10, 30, 60 y 90 comprimidos. Lipitor® de 40 mg x 10 y 30 comprimidos. Lipitor® de 80 mg x 10 y 30 comprimidos.

(* Ver información completa para prescribir en documento de monografía entregado por Pfizer Chile S.A.

DP-LIP-CH-11-01

Documento de Producto versión: 17173/27122010 / 17165/27122010 / 17182/27122010 / 17184/27122010

Referencias:

1. Malhotra HS, Gos KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001;61(12):1835-81.
2. Wierzbicki AS. Atorvastatin. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2(5):819-30.
3. Sever PS et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations: in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
4. Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:989-95.
5. Cannon CP et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2002;350:1495-504.
6. Schwartz GG et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-18.
7. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
8. Koren MJ, Hunnigake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-78.
9. Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
10. LaRosa JC et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
11. Athyros VG et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-28.
12. Data on file, Pfizer Inc.



Polimorfismo rs3091244 del gen de la proteína C reactiva influencia los niveles séricos de CRP-hs en individuos de la región de La Araucanía

Nicolás Saavedra^{1,2}, Angela Fallard¹, Marco Araya¹, Pamela Serón¹,
Fernando Lanas^{1,2,3}, Luis A. Salazar^{1,2}

¹Laboratorio de Biología Molecular y Farmacogenética, Depto. de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

²Núcleo de Desarrollo Científico - Tecnológico en Biorecursos (BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

Trabajo financiado por Fundación Araucaria & proyecto DIDUFRO D109-1007, Dirección de Investigación y Desarrollo, Universidad de La Frontera.

Recibido el 28 de diciembre 2009 / Aceptado el 7 de julio 2010

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 22 - 27

Resumen:

Introducción: Múltiples genes y sus polimorfismos han sido asociados al origen de la formación de la placa aterosclerótica y subsecuentemente el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Uno de estos genes implicados, es el que codifica para la proteína C reactiva (CRP), importante marcador proinflamatorio y de inflamación. Entre las variantes identificadas en este gen, el polimorfismo rs3040244 C>T>A ha sido asociado a elevados niveles de CRP-hs. Sin embargo, los resultados obtenidos entre poblaciones son contradictorios.

Objetivo: investigar la asociación entre el polimorfismo rs3091244 y niveles séricos de CRP-hs en individuos de la región de La Araucanía.

Métodos: Se determinó la concentración sérica de CRP-hs a 157 sujetos adultos sin parentesco entre ellos. La genotipificación del polimorfismo rs3091244 se realizó mediante la técnica de PCR-RFLP.

Resultados: La distribución de genotipos para el polimorfismo rs3091244 del gen CRP fue la siguiente: CC 11.5%, CT 45.2%, TT 31.2%, CA 5.0% y TA 7.0%. Los portadores de los genotipos TT y TA presentaron elevadas concentraciones séricas de CRP-hs cuando comparadas al genotipo de referencia CC ($p=0.030$ y $p=0.002$, respectivamente).

Conclusión: Nuestros datos demuestran que el polimorfismo rs3091244 del gen CRP contribuye para el aumento de los niveles séricos de CRP-hs, y por tanto incrementa el riesgo cardiovascular.

Correspondencia:

Dr. Luis Antonio Salazar
Departamento de Ciencias Básicas,
Facultad de Medicina,
Universidad de La Frontera.
Av. Francisco Salazar 01145, Casilla 54-D, Temuco
Fono: (45) 592 895 - Fax: (45) 592 832.
Correo Electrónico: lsalazar@ufro.cl



Single nucleotide polymorphism rs3091244 of CRP gene is associated with higher levels of hs-CRP in Chilean subjects

Background: Several genes and their polymorphisms have been associated with atherosclerotic plaque formation and subsequent development of cardiovascular disease. One of them is the C-reactive protein (CRP) encoding gene, CRP being a recognized important pro-inflammatory and inflammatory marker. Biallelic and triallelic single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter region of this gene have been identified. The rs3040244 C>T>A is known as the variant most strongly associated with high hs-CRP levels. However, the results between populations are contradictory. Thus, the purpose of this study was to investigate the possible association between the rs3091244 polymorphism and serum levels of hs-CRP in Southern Chilean individuals.

Methods: We determined the serum hs-CRP in 157 unrelated adult subjects. The rs3091244 polymorphism was detected by PCR-RFLP.

Results: The genotype distribution for the rs3091244 polymorphism of the CRP gene was as follows: CC 11.5%, CT 45.2%, TT 31.2%, CA 5.0% and TA 7.0%. Individuals carrying the TT and TA genotypes showed higher serum hs-CRP when compared to the reference CC genotype ($p = 0.030$ and $p = 0.002$, respectively).

Conclusion: Our data shows that the rs3091244 SNP of the CRP gene contributes to increase the hs-CRP levels, which may imply an increased cardiovascular risk.

Key words: hs-CRP; CRP gene; Risk factors.

Introducción

Actualmente, se reconoce a la Proteína C reactiva (CRP), como un predictor de riesgo independiente asociado a la incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV)¹. Es así, como diversos estudios se han enfocado en clarificar el efecto directo de CRP sobre el proceso aterogénico, encontrándose acción vía disminución en la producción de óxido nítrico (NO)², estimulación de la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL)³, facilitación de adhesión y migración de leucocitos mediante estimulación de moléculas de adhesión^{4, 5} e incluso ejerciendo efecto en la desestabilización de la placa aterosclerótica, mediante incremento en la expresión de la metaloproteína-2 (MMP-2)⁶.

Es por ello, que actualmente, la medición de los niveles de CRP-hs ha cobrado gran importancia, ya que de acuerdo a su concentración se puede categorizar el riesgo cardiovascular relativo de un individuo en bajo (CRP < 1.0 mg/L), moderado (1.0 – 3.0 mg/L) y alto (> 3.0 mg/L)⁷.

Adicionalmente al mejoramiento de la sensibilidad de los métodos para medir los niveles de CRP-hs sérica, el estudio de variantes en el gen que codifica CRP (CRP), emerge como una alternativa para la predicción de niveles elevados de esta proteína. CRP es codificada por un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 1, compuesto únicamente por 2 exones y 1 intrón, sin embargo, se trata de una región altamente polimórfica, con más de 40 variantes conocidas⁸. Estas, se han asociado tanto a niveles elevados como disminuidos de CRP⁹⁻¹¹, ejemplo de ello, una repetición de dos nucleótidos (GT) con 13 alelos, dos

de los cuales están asociados a menores valores de CRP¹².

Dentro de las variantes fuertemente asociadas a altos niveles de CRP, se encuentran dos polimorfismos de la región promotora rs3093062 y rs3091244, ambos localizados en regiones responsables de la unión de factores de transcripción. En el caso del polimorfismo rs3091244 C>T>A, en presencia del alelo T, la actividad del promotor se ve exacerbada¹³. Aunque se ha comprobado este efecto mediante experimentación in vitro, existe discordancia acerca de los genotipos asociados a elevados niveles de CRP-hs en distintas poblaciones.

Así, el objetivo del presente estudio fue evaluar la posible asociación entre los valores de CRP-hs y los genotipos del polimorfismo rs3091244 C>T>A en una muestra de individuos de la población general de la región de La Araucanía.

Métodos

Sujetos

Un total de 157 individuos adultos, sin ningún grado de parentesco entre sí, con edades comprendidas entre 35 y 70 años, todos provenientes de la región de La Araucanía, fueron incluidos en este estudio. Se les aplicó una encuesta para obtener información de historia familiar de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo tradicionales. Además, se les determinó peso, talla y se obtuvieron valores de presión arterial sistólica y diastólica. Todos los individuos, aprobaron participar en este estudio mediante la firma de un consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de



Salud Araucanía Sur (Temuco, Chile).

Determinaciones bioquímicas

Se obtuvieron muestras de sangre, luego de ayuno de 12 horas, para la determinación de los niveles séricos de glucosa, colesterol total, triglicéridos y HDL-C mediante métodos enzimático-colorimétricos. La concentración de colesterol de las LDL (LDL-C) fue calculada mediante la fórmula de Friedewald. La concentración de CRP-hs fue determinada mediante método turbidimétrico (CRP-hs Electa-Lab) en un analizador fotométrico Humalyzer 3000.

Genotipificación de la variante rs3091244 del gen CRP

El ADN genómico fue extraído a partir de sangre total anticoagulada con EDTA mediante la técnica descrita por Salazar et al.¹⁴. Para la genotipificación, se amplificó un fragmento de 287 pares de bases (bp) del gen CRP mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con partidores previamente descritos¹². Posteriormente, este fragmento fue sometido a restricción enzimática con las endonucleasas *Hin4I* y *SpeI* en reacciones individuales, para lograr discriminar los alelos C y A respectivamente, mientras que el alelo T, se dedujo por descarte. Los productos de PCR y de restricción enzimática fueron evaluados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio (0.5mg/L) y visualizado en un sistema de fotodocumentación digital.

Análisis estadístico

El análisis de los datos obtenidos se realizó utilizando el programa SigmaStat, versión 3.5 (San Rafael, EE.UU.). Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar. La asociación entre variables fue analizada mediante t de Student. Además, se utilizó Chi-cuadrado (χ^2) para el análisis de las variables no continuas y para verificar el equilibrio Hardy – Weinberg. El nivel de significancia estadística considerado en este estudio fue $p < 0,05$.

Resultados

Características de los sujetos en estudio

Las características biodemográficas de los 157 individuos

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los sujetos estudiados

Variables	n = 157
Edad, años	50.8 \pm 9.5
Hombres, %	66
Diabetes, %	6
PAS, mm Hg	128 \pm 22
PAD, mm Hg	79 \pm 11
IMC, kg/m ²	29.8 \pm 4.6
Índice cintura / cadera	0.92 \pm 0.08
Fumadores, %	26
Hipertensión, %	23
Angina, %	1.2
IAM, %	1.2
CRP-hs, mg/L	2.1 \pm 2.8
Colesterol total, mg/dL	192 \pm 30
LDL - C, mg/dL	126 \pm 29
HDL - C, mg/dL	40 \pm 9
Triglicéridos, mg/dL	126 \pm 57
Glucosa, mg/dL	109 \pm 56

CRP-hs: Proteína C reactiva ultrasensible, IAM: infarto agudo al miocardio, IMC: índice de masa corporal, EAC: enfermedad arterial coronaria, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, HDL-C: Colesterol de las HDL, LDL-C: Colesterol de las LDL.

Tabla 2. Categorización de riesgo cardiovascular según concentraciones séricas de CRP-hs

Riesgo Relativo	Bajo <1.0 (n=74)	Moderado 1.0 - 3.0 (n=58)	Alto >3.0 (n=25)	P*
Mujeres, %	37	31	24	0.462
Hombres, %	63	69	76	
Diabetes mellitus, %	2	8	12	0.213
PAS, mm Hg	125 \pm 25	129 \pm 19	133 \pm 23	0.320
PAD, mm Hg	77 \pm 12	80 \pm 11	81 \pm 11	0.223
IMC, Kg./m ²	28.5 \pm 3.2	30.3 \pm 4.9	32.9 \pm 6.3	< 0.001
Índice Cintura/Cadera	0.91 \pm 0.09	0.92 \pm 0.07	0.94 \pm 0.10	0.380
Glucosa, mg/dL	96 \pm 19	109 \pm 70	158 \pm 101	0.406
Colesterol total, mg/dL	181 \pm 27	208 \pm 25	168 \pm 38	0.077
LDL-C, mg/dL	115 \pm 27	142 \pm 21	112 \pm 46	0.131
HDL-C, mg/dL	43 \pm 8	39 \pm 11	35 \pm 3	0.468
Triglicéridos, mg/dL	115 \pm 59	142 \pm 60	109 \pm 47	0.609

CRP-hs, Proteína C reactiva ultrasensible; IMC, índice de masa corporal; EAC, enfermedad arterial coronaria; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; HDL-C, Colesterol de las HDL; LDL-C, Colesterol de las LDL. Valores de CRP-hs en mg/L. *Test de ANOVA o Chi-cuadrado.



Tabla 3. Distribución de genotipos y frecuencia relativa de alelos para el polimorfismo rs3091244 del gen CRP en 157 individuos de la región de La Araucanía.

Genotipos						Alelos		
CC	CT	TT	CA	TA	AA	C	T	A
11.5%	45.2%	31.2%	5%	7%	0%	0.370	0.570	0.060
(18)	(71)	(49)	(8)	(11)	(0)			

Equilibrio de Hardy-Weinberg: $C>T>A$; $\chi^2=1.02$ ($p=NS$).

Número de individuos en paréntesis.

Tabla 4. Concentraciones de CRP-hs según genotipo para el polimorfismo rs3091244 del gen CRP.

Genotipos				
CC	CT	TT	CA	TA
(18)	(71)	(49)	(8)	(11)
1.17 ± 0.79 ^{a, b, c}	2.10 ± 2.89	2.90 ± 3.07	2.44 ± 3.79	3.56 ± 2.63

Valores en mg/L, presentados como media ± DE. Número de individuos en paréntesis.

^a $p = 0.030$ vs. Genotipo TT

^b $p = 0.002$ vs. Genotipo TA

^c $p = 0.022$ vs. Genotipos CA/TA

investigados en este estudio, se resumen en la Tabla 1. En la Tabla 2, se puede apreciar la categorización de riesgo cardiovascular de los sujetos estudiados, según niveles de CRP-hs; encontrándose diferencias significativas entre los grupos de alto, moderado y bajo riesgo, sólo para los valores de IMC.

Genotificación de la variante rs3091244 del gen CRP

La distribución genotípica y la frecuencia relativa de los alelos para el polimorfismo estudiado del gen CRP son mostradas en la Tabla 3. La distribución de genotipos fue la esperada según el equilibrio de Hardy-Weinberg. Además, se analizó la concentración de CRP-hs para cada genotipo, observándose diferencias significativas al comparar los niveles entre los portadores del genotipo de referencia (CC) y los genotipos TT ($p=0.030$), TA ($p=0.002$), CA/TA ($p=0.022$), presentando estos últimos, niveles elevados de CRP-hs (Tabla 4).

Discusión

CRP es un importante marcador inflamatorio que ejerce una acción directa en el proceso de aterogénesis y es

considerado marcador de riesgo de ECV, pudiendo ser estratificado según sus niveles plasmáticos. Al hacer la clasificación del riesgo cardiovascular de los individuos estudiados, según los diferentes niveles de CRP-hs y relacionarlos con las características clínicas y de laboratorio, se asoció los niveles de CRP-hs por sobre los 3 mg/L a un mayor valor de IMC, datos semejantes a los encontrados por otro grupo con anterioridad¹⁵ y que pudieran ser consecuencia de un fenómeno inflamatorio asociado a obesidad, siendo IL-6, secretada por adipocitos, sindicada como activador de la síntesis de CRP en el hígado^{16, 17}. En otros de los parámetros estudiados, se observa una tendencia al alza (PAS, PAD, glucosa) o a la baja (HDL), sin embargo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres categorías de riesgo.

En el presente estudio, se evaluó por primera vez en el país, la asociación entre los niveles séricos de CRP-hs y el polimorfismo rs3091244, una de las variantes fuertemente relacionada al aumento de CRP¹⁸, sin embargo, el genotipo determinante de esta asociación ha mostrado ser distinto entre poblaciones^{8, 19, 20}.

Nuestros hallazgos evidencian una predominancia en la frecuencia relativa del alelo T (0.570), y del genotipo CT (45.2%) por sobre los demás genotipos encontrados (TT: 31.2%, CC: 11.5%, TA: 7% y CA: 5%), además de la au-



sencia del genotipo AA. Se observan discrepancias entre la distribución genotípica y alélica con estudios anteriormente publicados^{13,18}, debido, probablemente, a las diferencias étnicas de las poblaciones analizadas.

Al analizar los valores de CRP-hs entre los portadores del genotipo CC versus CA/TA se observó una diferencia significativa ($p=0.022$), comprobándose mayores niveles de CRP-hs en individuos que presentan los alelos A y/o T comparado con el alelo C (alelo normal o de referencia); resultado similar al obtenido por otros autores que asocian los mismos alelos a niveles elevados de CRP-hs^{21,22}. El mecanismo que explicaría los mayores niveles de CRP-hs en estos individuos, podría ser atribuido a una mayor actividad del promotor del gen CRP en presencia de dichos alelos, traducándose en mayores niveles plasmáticos de CRP²³ y consecuentemente mayor riesgo cardiovascular. Entre las limitaciones que presenta nuestro estudio, pode-

mos comentar que sólo se realizó una medición de CRP-hs a cada individuo, siendo conveniente para calcular las cifras de CRP-hs, realizar dos determinaciones separadas entre 1 a 3 semanas^{7,24}. Sin embargo, asumimos el sesgo de una única medición, considerando que la CRP-hs presenta escasa fluctuación a corto plazo²⁵. Además, de acuerdo a lo encontrado por Ridker et al.²⁶, una única determinación puede ser útil como predictor de enfermedad clínica.

En resumen, nuestro estudio muestra una asociación entre la variante rs3091244 del gen CRP con niveles elevados de CRP-hs, por lo que podría ser útil como marcador molecular de riesgo cardiovascular, considerando que una elevación en los niveles de CRP significa mayor riesgo para el desarrollo de patologías del aparato circulatorio. Sin embargo, ello debiera corroborarse con otros estudios a lo largo del país, para poder extrapolar estos hallazgos.

Referencias:

1. BUCKLEY DI, FU R, FREEMAN M, ROGERS K, HELFAND M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 483-495.
2. CLAPP BR, HIRSCHFIELD GM, STORRY C, GALLIMORE JR, STIDWILL RP, SINGER M, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation.* 2005; 111: 1530-1536.
3. ZWAKA TP, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103: 1194-1197.
4. MONTECUCCO F, STEFFENS S, BURGER F, PELLI G, MONACO C, MACH F. C-reactive protein (CRP) induces chemokine secretion via CD11b/ICAM-1 interaction in human adherent monocytes. *J Leukoc Biol.* 2008; 84: 1109-1119.
5. PAUL A, KO KW, LI L, YECHOOR V, MCCRORY MA, SZALAI AJ, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004; 109: 647-655.
6. DORONZO G, RUSSO I, MATTIELLO L, TROVATI M, ANFOSSI G. C-reactive protein increases matrix metalloproteinase-2 expression and activity in cultured human vascular smooth muscle cells. *J Lab Clin Med.* 2005; 146: 287-298.
7. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON RO, CRIQUI M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107: 499-511.
8. HAGE FG, SZALAI AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1115-1122.
9. ZEE RY, RIDKER PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis.* 2002; 162: 217-219.
10. BRULL DJ, SERRANO N, ZITO F, JONES L, MONTGOMERY HE, RUMLEY A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 2063-2069.
11. KOVACS A, GREEN F, HANSSON LO, LUNDMAN P, SAMNEGARD A, BOQUIST S, et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma



- concentration of C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 2005; 178:193-198.
12. RUSSELL AI, CUNNINGHAME GRAHAM DS, SHEPHERD C, ROBERTON CA, WHITTAKER J, MEEKS J, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2004; 13:137-147.
 13. SZALAI AJ, WU J, LANGE EM, MCCRORY MA, LANGEFELD CD, WILLIAMS A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med*. 2005; 83:440-447.
 14. SALAZAR LA, HIRATA MH, CAVALLI SA, MACHADO MO, HIRATA RD. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin Chem*. 1998; 44:1748-1750.
 15. SESHADRI P, IQBAL N, STERN L, WILLIAMS M, CHICANO KL, DAILY DA, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med*. 2004; 117:398-405.
 16. SHOELSON SE, LEE J, GOLDFINE AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116:1793-1801.
 17. BLOOMGARDEN ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2003; 26:1922-1926.
 18. CRAWFORD DC, SANDERS CL, QIN X, SMITH JD, SHEPHERD C, WONG M, et al. Genetic variation is associated with C-reactive protein levels in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2006; 114:2458-2465.
 19. KIVIMAKI M, LAWLOR DA, SMITH GD, EKLUND C, HURME M, LEHTIMAKI T, et al. Variants in the CRP gene as a measure of lifelong differences in average C-reactive protein levels: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, 1980-2001. *Am J Epidemiol*. 2007; 166:760-764.
 20. EKLUND C, KIVIMAKI M, ISLAM MS, JUONALA M, KAHONEN M, MARNIEMI J, ET al. C-reactive protein genetics is associated with carotid artery compliance in men in The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2008; 196:841-848.
 21. WANG Q, HUNT SC, XU Q, CHEN YE, PROVINCE MA, ECKFELDT JH, et al. Association study of CRP gene polymorphisms with serum CRP level and cardiovascular risk in the NHLBI Family Heart Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:H2752-2757
 22. KOMURCU-BAYRAK E, ERGINEL-UNALTUNA N, ONAT A, OZSAIT B, EKLUND C, HURME M, et al. Association of C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with serum CRP levels and hypertension in Turkish adults. *Atherosclerosis*. 2009; 206:474-479.
 23. KATHIRESAN S, LARSON MG, VASAN RS, GUO CY, GONA P, KEANEY JF, et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation*. 2006; 113:1415-1423.
 24. GÓMEZ A. Inflamación, hemostasia y enfermedad coronaria. La proteína C reactiva y el dímero D como marcadores del proceso de arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*. 2002; 14:242-257.
 25. MACY EM, HAYES TE, TRACY RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997; 43:52-58.
 26. RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, RIFAI N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-843.



Asociación de variantes funcionales en genes del metabolismo de la homocisteína con riesgo de trombosis venosa profunda e hiperhomocisteinemia en individuos del Sur de Chile

Neftalí Guzmán^{1,2,3} y Luis A. Salazar^{1,2}

¹Laboratorio de Biología Molecular y Farmacogenética, Depto. de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

²Núcleo de Desarrollo Científico - Tecnológico en Biorecursos (BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

Recibido el 28 de diciembre 2009 / Aceptado 7 de julio 2010

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 28 - 32

Resumen:

Introducción: La Trombosis Venosa Profunda (TVP) es un importante problema de salud en la sociedad moderna. Evidencia reciente sugiere una asociación entre variantes funcionales en genes del metabolismo de la homocisteína con TVP. Sin embargo, los resultados entre poblaciones son contradictorios. En este trabajo, evaluamos la potencial asociación entre la presencia de polimorfismos en genes del metabolismo de la homocisteína y susceptibilidad a TVP e hiperhomocisteinemia en sujetos chilenos.

Métodos: Un total de 231 individuos, 77 pacientes con diagnóstico de TVP y 154 controles fueron incluidos en el estudio. Polimorfismos en los genes Metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y Cistationina β -sintetasa fueron genotipificados por PCR-RFLP. Las concentraciones de homocisteína basal fueron cuantificadas mediante

Inmunoensayo de Fluorescencia Polarizada.

Resultados: La distribución genotípica y frecuencias alélicas del polimorfismo MTHFR C677T fue significativamente diferente entre pacientes y controles ($p < 0.01$). Odds Ratio para TVP asociada al genotipo homocigoto fue 3.68 (I.C. 95%: 1.628–8.337, $p < 0.01$). Por el contrario, la distribución genotípica de la variante CBS 844ins68 fue similar en ambos grupos (OR=1.82, I.C. 95%: 0.636–5.234, $p = 0.257$). Además, los portadores del genotipo homocigoto MTHFR 677TT presentaron niveles más elevados de homocisteína plasmática.

Conclusiones: El polimorfismo MTHFR C677T constituye un biomarcador de riesgo de TVP en población chilena, y se relaciona a mayores niveles de homocisteína en sujetos homocigotos. Los resultados sugieren que la detección molecular de esta variante debería ser incluida en el estudio básico de Trombofilia en nuestra población.

Correspondencia:

Dr. Luis Antonio Salazar
Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina,
Universidad de La Frontera.
Av. Francisco Salazar 01145, Casilla 54-D, Temuco
Fono: (45) 592 895 - Fax: (45) 592 832.

Correo Electrónico: lsalazar@ufro.cl



Association of functional variants in homocysteine metabolism genes, deep venous thrombosis risk and hyperhomocysteinemia in Southern Chilean subjects

Background: Deep Venous Thrombosis (DVT) is an important health problem in modern society. Recent evidence suggests an association between functional variants in homocysteine metabolism genes and DVT. However, findings in different populations have been contradictory. In this work, we evaluated the potential association between the presence of polymorphisms in homocysteine metabolism genes, DVT susceptibility and hyperhomocysteinemia in Chilean subjects.

Methods: A total of 231 individuals, 77 patients with diagnosis of DVT and 154 controls were included in this study. Common variants in Metylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and Cistationine β -synthetase (CBS) genes were genotyped by PCR-RFLP. Basal homocysteine was quantified by Fluorescence Polarization Immunoassay.

Results: Genotype distribution and allelic frequen-

cies of MTHFR C677T polymorphism were significantly different between patients and controls. Odds Ratio for DVT associated to homozygous status was 3.68 (95% C.I., 1.628–8.337, $p < 0.01$). On the other hand, the genotype distribution of the CBS 844ins68 variant was similar in both groups (OR 1.82, 95% C.I.: 0.636–5.234, $p = 0.257$). In addition, the individuals carrying the MTHFR 677TT homozygous genotype exhibited higher levels of homocysteine.

Conclusion: The MTHFR C677T polymorphism constituted a molecular biomarker of DVT in Chilean population, and related to higher levels of homocysteine in homozygote subjects. The results suggest that the molecular detection of this polymorphism should be included in the basic screening for thrombophilia in our population.

Key words: Deep venous thrombosis, Risk factors, Molecular biomarkers

Introducción

La enfermedad tromboembólica constituye una importante causa de morbimortalidad en países occidentales, siendo considerada una enfermedad multifactorial cuya predisposición se encuentra asociada a la presencia de factores genéticos y ambientales¹.

La hiperhomocisteinemia constituye una de las alteraciones más frecuentes descritas en pacientes con trombosis, siendo consecuencia de defectos genéticos o adquiridos². Evidencia reciente sugiere que los niveles elevados de homocisteína jugarían un rol central en la tendencia a la hipercoagulabilidad y constituiría un factor de riesgo de trombosis venosa³⁻⁵. Diversos estudios han descrito variantes funcionales en genes codificantes para enzimas del metabolismo de la homocisteína que se encontrarían asociadas a enfermedad vascular^{6,7}. Sin embargo, los resultados en diversas poblaciones en el mundo son contradictorios^{8,9}.

En Chile, sólo un estudio previo ha evaluado el impacto del polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con trombosis venosa profunda, demostrando que esta variante contribuiría al desarrollo de TVP en población chilena (OR= 2.0, I.C. 95% 1.06 – 3.79, $p < 0.05$)¹⁰. Sin embargo, en este estudio no fueron cuantificados los niveles plasmáticos de homocisteína en los pacientes analizados, no siendo posible correlacionar la presencia del genotipo mutado con el

fenotipo de hiperhomocisteinemia.

Ante la escasa evidencia disponible sobre las bases moleculares de la enfermedad tromboembólica venosa, el objetivo del presente estudio fue evaluar la potencial asociación entre la presencia de variantes funcionales en los genes MTHFR y CBS y susceptibilidad a trombosis venosa profunda e hiperhomocisteinemia en población chilena.

Métodos

Población en estudio

Un total de de 231 individuos, 77 pacientes no relacionados con Trombosis Venosa Profunda (TVP) diagnosticada por ultrasonografía Doppler y 154 controles fueron incluidos en el estudio. Ninguno de los sujetos presentaba enfermedad hepática crónica o trombosis secundaria a enfermedad maligna. Datos antropométricos, demográficos e historia de hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia e historia familiar de trombosis fueron evaluados para cada individuo.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur y todos los sujetos firmaron un documento de consentimiento informado de acuerdo a los principios básicos para investigación médica enumerados en la Declaración de Helsinki.



Cuantificación de homocisteína plasmática

La cuantificación de homocisteína total plasmática se realizó a partir de sangre total recolectada después de un ayuno de 12 horas, de acuerdo a criterios descritos previamente¹¹. Los niveles plasmáticos de homocisteína basal fueron cuantificados mediante un Inmunoensayo de Fluorescencia Polarizada (Abbott Laboratories)¹².

Genotipificación molecular

Se evaluaron las variantes 844ins68 del gen Cistationina β -sintetasa (CBS) y C677T del gen Metileno tetrahydrofolato reductasa (MTHFR). Para los análisis moleculares, el DNA genómico fue extraído de sangre periférica mediante la metodología previamente descrita¹³. La detección molecular de la variante CBS 844ins68 fue realizada por amplificación directa por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de la región que contiene la mutación y su visualización por medio de electroforesis en gel de agarosa al 3%, de acuerdo al protocolo descrito por Ramsbottom et al.¹⁴.

Por su parte, la genotipificación del polimorfismo MTHFR C677T se realizó utilizando los partidores forward 5'-CC-GAAGCAGGGAGCTTTGAG-3' y reverse 5'-AGGACGGTGC GG TGAGAGTG-3'. Las reacciones de amplificación fueron realizadas en un volumen final de 25 μ l conteniendo 50 ng de DNA genómico, 100 nM de cada partidor, 200 mM de cada dNTP, 1 unidad de *Taq* DNA polimerasa and buffer de PCR (KCl 50 mM, 2 mM MgCl₂, 20 mM (NH₄)₂SO₄, 75 mM Tris-HCl, pH 9.0).

Los productos de PCR fueron sometidos a restricción enzimática a 37°C por 12 horas con la endonucleasa *Hinf*I (Fermentas, Lituania). Los fragmentos de restricción fueron separados mediante electroforesis en gel de agarosa al 3% teñido con bromuro de etidio y visualizados en transiluminador UV. Todos los geles fueron leídos por dos personas en forma independiente y el 20% de los análisis fue repetido aleatoriamente.

Análisis estadístico

La distribución genotípica y la frecuencia relativa de alelos fueron calculadas por conteo de genes. Diferencias fueron evaluadas por test de χ^2 cuadrado. La Odds Ratio (OR) para TVP asociada a la presencia de las variantes analizadas fue calculada con un I.C. de 95%. Las variaciones en las concentraciones de homocisteína de acuerdo, al genotipo se evaluaron mediante test de ANOVA, asumiendo una significancia estadística de $p < 0.05$.

Resultados

Las características clínicas y demográficas de pacientes con TVP se presentan en la tabla 1. La distribución genotípica y frecuencia relativa de alelos de las variantes analizadas se presentan en la tabla 2. Las frecuencias genotípicas para los polimorfismos analizados se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Las frecuencias del polimorfismo MTHFR C677T fueron significativamente diferentes entre pacientes y controles ($p < 0.01$). El genotipo homocigoto para la variante analizada en el gen MTHFR mostró asociación significativa con TVP (OR=3.68, 95%I.C.: 1.628–8.337, $p < 0.01$). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias encontradas para la variante 844ins68 del gen de la enzima CBS en casos y controles (OR=1.82, 95%I.C.: 0.636-5.234, $p = 0.257$).

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína basal, de acuerdo al genotipo de los polimorfismos investigados se muestran en la figura 1. Interesantemente, nuestros resultados muestran que los niveles plasmáticos de homocisteína basal fueron significativamente mayores en los individuos portadores de la variante MTHFR C677T al estado homocigoto (CC= $8.1 \pm 2.4 \mu\text{mol/L}$; CT= $8.6 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$ v/s TT= $14 \pm 6.1 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$). Por otro lado, no se encontró asociación significativa entre la presencia de la variante CBS 844ins68 y concentraciones elevadas de homocisteína basal (Figura 1B).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con Trombosis Venosa Profunda del Sur de Chile

	Hombres (n=35)	Mujeres (n=42)
Edad, años	18 - 70	18-65
Media + DS	44.8 + 12.3	44.6 + 12.1
Diabetes mellitus	4 (11.4%)	5 (11.9%)
Dislipidemia	1 (2.8%)	3 (8.6%)
Hipertensión	6 (17.1%)	6 (14.3%)
IMC, kg/m ²		
< 25	9 (25.7%)	19 (45.2%)
25- 30	18 (51.4%)	17 (40.5%)
> 30	8 (22.9%)	6 (14.3%)
Historia Familiar	9 (25.7%)	16 (38.1%)
Trombosis Previa	11 (31.4%)	13 (37.1%)

DS, Desviación Standard; IMC, Índice de Masa Corporal; Historia familiar, definida como la presencia de un evento trombotico en familiar de primer grado < 50 años; Trombosis Previa, definida como la presencia de un evento trombotico venoso anterior a los 50 años.



Tabla 2. Distribución de genotipos y frecuencia relativa de alelos para los polimorfismos MTHFR C677T y CBS 844ins68 en individuos chilenos con trombosis venosa profunda (TVP) y controles

Polimorfismo	Genotipo	TVP (n=77)	Controles (n=154)	P*
MTHFR C677T (rs1801133)	CC	35.1%	46.1%	< 0.01*
	CT	42.8%	46.8%	
	TT	22.1%	7.1%	
Alelos				
	C	0.56	0.70	
	T	0.44	0.30	
CBS 844ins68 ^a	WW	90.9%	94.8%	0.258
	WI	9.1%	5.2%	
	II	0%	0%	
Alelos				
	W	0.955	0.97	
	I	0.045	0.03	

* OR=3.68 (95% IC= 1.628-8.337, p<0.01); W=Wild type; I=Inserción ^a 844ins68 corresponde a una inserción de 68 pb en el exón 8 del gen CBS.

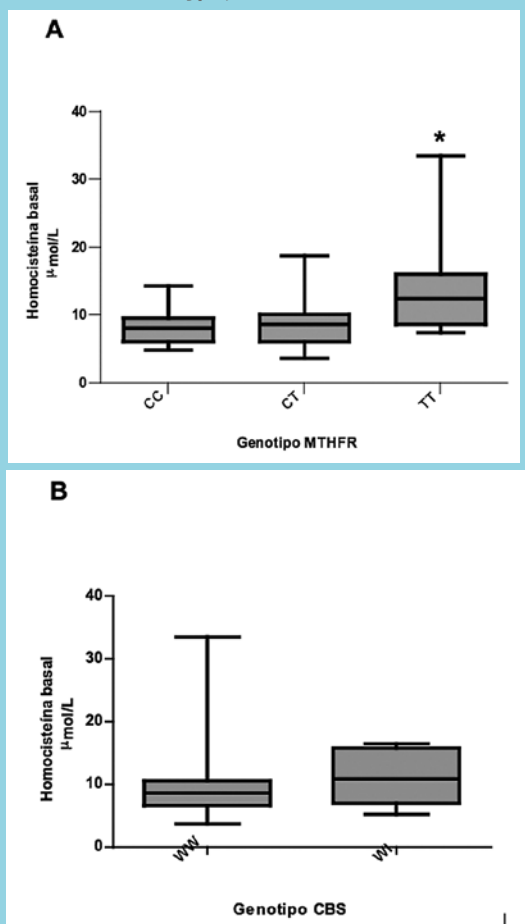
Discusión

La trombosis venosa es una importante causa de morbilidad y mortalidad en países occidentales, encontrándose asociada a factores genéticos y ambientales. Evidencia epidemiológica sugiere que la hiperhomocisteinemia constituye un importante factor de riesgo de trombosis venosa⁵.

En el presente estudio, evaluamos la potencial asociación entre variantes funcionales en genes del metabolismo de la homocisteína (MTHFR y CBS) y susceptibilidad a trombosis venosa profunda e hiperhomocisteinemia en población del sur de Chile. El análisis de las características clínicas de los pacientes con TVP, muestra la presencia de diversos factores de riesgo, incluyendo obesidad, diabetes, hipertensión e historia familiar de trombosis, lo que se correlaciona con diversos estudios realizados en el mundo¹⁵⁻¹⁶. Sin embargo, otros estudios muestran resultados contradictorios¹⁷. En este sentido, un reciente meta-análisis demuestra una asociación significativa entre trombosis venosa y obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipertrigliceridemia, lo que permite sugerir que factores de riesgo de enfermedad aterotrombótica también estarían asociados a trombosis venosa¹⁸.

Nuestros resultados muestran que la frecuencia de la variante MTHFR C677T es significativamente mayor en pacientes con trombosis comparada con controles, observándose que los portadores del polimorfismo al estado homocigoto presentan un elevado riesgo de TVP. Este hallazgo aporta evidencia sobre la importancia de esta

Figura 1. Niveles plasmáticos de homocisteína basal de acuerdo a los diferentes genotipos para los polimorfismos MTHFR C677T (A) y CBS 844ins68 (B) en pacientes con Trombosis Venosa Profunda. W=Wild type; I=Inserción. *P<0.05



variante como un biomarcador molecular de susceptibilidad a trombosis venosa en población chilena. Un reciente meta-análisis (8364 casos y 12468 controles) muestra que en poblaciones asiáticas y latinoamericanas, individuos con genotipo homocigoto presentan un mayor riesgo de trombosis comparados con individuos de genotipo normal (OR 1.60, 95% CI: 1.27 - 1.02)¹⁹, lo que se correlaciona con los resultados obtenidos en este estudio. En cuanto a la frecuencia alélica de esta variante en la población, ésta se correlaciona con diversos estudios que describen una elevada frecuencia de esta variante en población latinoamericana²⁰⁻²². En contraste, la distribución genotípica del polimorfismo CBS 844ins68 fue similar en pacientes y controles (p=NS). Similarmente, un reciente estudio a población norteamericana muestra una menor frecuencia de esta variante en hispanos comparados con otros grupos poblacionales²³.

Finalmente, al comparar los niveles plasmáticos de homocisteína basal, de acuerdo al genotipo de las variantes



analizadas en genes del metabolismo de la homocisteína, observamos que los portadores homocigotos de la variante C677T del gen MTHFR presentan mayores niveles de homocisteína que los portadores heterocigotos e individuos wildtype. Similarmente, estudios recientes demuestran una asociación significativa entre la presencia de esta variante con mayores niveles de homocisteína²³⁻²⁵. Por el contrario, no observamos una asociación similar entre el polimorfismo CBS 844ins68 y la presencia de niveles plasmáticos elevados de homocisteína.

En resumen, los resultados muestran que la variante MTHFR C677T constituye un biomarcador de riesgo de trombosis venosa profunda en población chilena, co-

relacionándose con niveles elevados de homocisteína basal. Esto permite sugerir que la detección molecular de la variante MTHFR C677T debería ser considerada en el estudio básico de trombofilia en población chilena, en conjunto con la cuantificación de homocisteinemia basal.

Agradecimientos

Trabajo financiado por la Dirección de Investigación, Universidad San Sebastián, Chile (Proyecto DIUSS N° 5005).

Referencias:

1. ROSENDAAL F. Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behaviour. *Hematology* 2005; 20: 1 – 12.
2. DAVEY SMITH G, EBRAHIM S. Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003; 32: 1–22.
3. UNDAS A, BROZ J, JANKOWSKI M, SIUDAK Z, SZCZEKLIK A, JAKUBOWSKI H. Plasma Homocysteine Affects Fibrin Clot Permeability and Resistance to Lysis in Human Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1397-1404.
4. DEN HEIJER M, ROSENDAAL FR, BLOM HJ, GERRITS W, BOS G. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874–877.
5. DEN HEIJER M, LEWINGTON S, CLARKE R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292–9.
6. FROSST P, BLOM H, MILOS R, GOYETTE P, SHEPPARD C.A, MATTHEWS RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular diseases: A common mutation in Metylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995; 10: 111-113.
7. ZHENG YZ, TONG J, DO XP, PU XQ, ZHOU BT. Prevalence of Metylenetetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *Br J Haematol* 2000; 109: 870–4.
8. HSU LA, KO YL, WANG SM, CHANG CJ, HSU TS, CHIANG CW, et al. The C677T mutation of themethylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with the risk of coronary artery disease or venous thrombosis among Chinese in Taiwan. *Hum Hered* 2001; 51: 41–5.
9. GROSSMANN R, SCHWENDER S, GEISEN U, SCHAMBECK C, MERATI G, WALTER U. CBS 844ins68, MTHFR TT677 and EPCR 4031ins23 genotypes in patients with deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 107: 13–5.
10. SALAZAR LA, BELLO L, VARGAS C, LANAS F. Evaluación del impacto de la variante genética C677T de la enzima metilentetrahydrofolato reductasa en el pronóstico de trombosis venosa profunda. *Rev Chil Cardiol* 2007; 26: 35-42.
11. REFSUM H, SMITH D, UELAND P, EBBA NEXO E, CLARKE R, MCPARTLIN J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine Determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3–32.
12. ZIGHETTI M, CHANTARANGKUL V, TRIPODI A, MANNUCCI P.M, CATTANEO M. Determination of total homocysteine in plasma: comparison of the Abbott IMx immunoassay with high performance liquid chromatography. *Haematologica* 2002; 87:89-94.
13. SALAZAR LA, HIRATA M, CAVALLI S, MACHADO MO, HIRATA RD. Optimized procedure DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin Chem* 1998; 44: 1748-50.
14. RAMSBOTTOM O, SCOTT J.M, MOLLOY A, WEIR DG, KIRKE PN, MILLS JL. Are common mutations of cystathionine β-synthase involved in the aetiology of neural tube defects?. *Clin Genet* 1997; 51: 39-42.
15. ABDOLLAHI M, CUSHMAN M, ROSENDAAL FR.



- Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factors and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-498.
16. PETRAUSKIENE V, FALK M, WAERNBAUM I, NORBERG M, ERIKSSON JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1017-1021.
 17. PRANDONI P, BILORA F, MARCHIORI A, BERNARDI E, PETROBELLI F, LENSING AWA, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1435-1441.
 18. AGENO W, BECATTINI C, BRIGHTON T, SELBY R, KAMPHUISEN P. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Circulation* 2008; 117: 93-102.
 19. DEN HEIJER M, LEWINGTON S, CLARKE R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292- 299.
 20. ARRUDA V, SIQUEIRA L, GONÇALVES M, VON ZUBEN P, SOARES M, MENEZES R, et al. Prevalence of the mutation C677>T in the Methylenetetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet* 1998; 78: 332-335.
 21. PEPE G, CAMACHO V, GIUSTI T, BRUNELLI T, MARCUCCI R, ATTANASIO M, et al. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J hum Genet* 1998; 63: 917-920.
 22. GENOUD V, CASTAÑÓN M, ANNICHINO-BIZZACCHI J, KORIN J, KORDICH L. Prevalence of Three Prothrombotic Polymorphisms: Factor V G1691A, Factor II G20210A and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T in Argentina. *Thromb Res* 2000; 100: 127-131.
 23. YANG Q, BOTTO I, GALLAGHER M, FRIEDMAN JM, SANDERS C, KOONTZ D, et al. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 232-246
 24. GUÉANT-RODRÍGUEZ R, GUÉANT JL, DEBARD R, THIRION S, HONG L, BRONOWICKI JP, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 701-707.
 25. OUVIÑA SM, LA GRECA A, MARDARAZ C, ARAUJO G, NEGRO F, FERRO A. Homocysteine plasma levels and MTHFR C677T mutation. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1038.



Mayor actividad de rho kinasa en leucocitos circulantes se asocia a estrés oxidativo y rigidez arterial en hipertensos diabéticos

Luigi Gabrielli, Alejandro Berkovitz, Italo Mora, Ulises Novoa, Iván Godoy, Paul MacNab, Samuel Córdova, Ivonne Padilla, Paola Rigotti, Lorena García, Sergio Lavandero, María Paz Ocaranza, Jorge Jalil.

División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 25 de enero de 2011 / Aceptado 13 de febrero de 2011

Rev Chil Cardiol 2010; 30: 34 - 41

Resumen:

Introducción: La vía intracelular de RhoA/Rho kinasa es activada por agonistas de receptores acoplados a proteínas G pequeñas unidas a membrana. Su activación está relacionada al remodelado cardiovascular patológico. Previamente hemos observado aumento de actividad de Rho kinasa (ROCK) en pacientes con hipertensión arterial (HT) e hipertrofia ventricular izquierda como daño de órgano blanco. Pero su activación en relación a la diabetes no ha sido explorada en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar activación de Rho kinasa y parámetros de estrés oxidativo en pacientes hipertensos con diabetes tipo II (DMII).

Métodos: Estudio comparativo entre pacientes con HT sin tratamiento, HT con DMII y hemoglobina glicosilada A1c $\geq 7,5\%$ y un grupo control normotenso. Se realizó ecocardiograma de superficie. Se midió activación de ROCK en leucocitos circulantes midiendo MYPT1 fosforilado/total (p/t) por Western blot y la velocidad de pulso carotídeo-femoral (PWV) para estimar distensibili-

dad arterial. El stress oxidativo se estimó midiendo malondialdehído (MDA) y 8-isoprostano (8-ISO) en suero.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes hipertensos con DMII, 38 pacientes hipertensos sin DMII y 34 controles normotensos. La edad promedio fue $51 \pm 0,9$; $48 \pm 0,9$ y 52 (p: NS) $\pm 1,1$ y el 47%, 50% y 52% (p: NS) eran mujeres respectivamente. Los pacientes HT con DMII presentaron MYPT1 p/t ($5,6 \pm 1,3$; $3,6 \pm 0,4$; $2,1 \pm 0,1$ p < 0,01), MDA ($1,8 \pm 0,4 \mu\text{M}$; $0,49 \pm 0,08$; $0,4 \pm 0,06$ p < 0,01), 8-ISO (C) y PWV ($14 \pm 0,9$ m/seg; $11 \pm 0,4$; $8,1 \pm 0,1$) elevados versus los otros grupos.

Conclusiones: Los pacientes hipertensos con DM II presentan actividad de ROCK elevada respecto a hipertensos sin DM II a igual IMVI, además presentan parámetros de estrés oxidativo aumentados respecto a HT sin DM II y controles normotensos. Estos hallazgos están relacionados con una distensibilidad arterial alterada y podrían explicar en parte el mayor remodelado vascular patológico que presentan los pacientes HT con DM II.

Correspondencia:

Jorge Jalil Milad
Jefe División de Enfermedades Cardiovasculares
Universidad Católica
jjalil@med.puc.cl

Luigi Gabrielli
Instructor Asociado División de Enfermedades
Cardiovasculares UC
lgabriel@uc.cl



Increased Rho-kinase activity in peripheral leukocytes is associated to oxidative stress and decreased compliance of the arterial wall in diabetic hypertensive patients

Background: Rho/Rho-kinase intracellular pathway is activated by membrane bound small G-proteins. Activation of Rho/Rho-kinase pathway is related to pathologic cardiac remodeling. We have previously observed this activation (ROCK) in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The influence of diabetes in this relationship has not been explored.

Aim: to evaluate the activation of Rho-kinase and oxidative stress in hypertensive patients with type II diabetes (DMII).

Methods: A comparative study between patients with untreated hypertension (HT), hypertensive patients with diabetes and hemoglobin A1c $\geq 7.5\%$ and normotensive control subjects was performed. LVH was assessed by echocardiography. ROCK activity was measured in peripheral leukocytes by Western blot determination of phosphorylated / total MYPT1 ratio. Arterial compliance was determined by the relationship of carotid and femoral velocity signals (PWV) Oxidative stress was estimated by serum levels of malondialdehyde (MDA) and 8-isoprostane (8-ISO).

Results: Hypertensives with DMII (n=21) had a mean age of 51 ± 0.9 years, and 47% were females. Corresponding figures for 38 hypertensive patients without DM and 34 control patients were 48 ± 0.9 and 52 ± 1.1 (NS) and 50% and 52% females, respectively (NS). The MYPT1 p/t ratio was 5.6 ± 1.3 ; 3.6 ± 0.4 ; 2.1 ± 0.1 ($p < 0.01$) in the 3 groups, respectively. MDA for the 3 groups was $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M}$; 0.49 ± 0.08 ; 0.4 ± 0.06 ($p < 0.01$). The 8-isoprostane levels were increased in diabetic hypertensives vs. the other groups. A similar difference was observed in PWV among groups (14 ± 0.9 m/sec; 11 ± 0.4 ; 8.1 ± 0.1).

Conclusion: At comparable levels of left ventricular mass index, diabetic hypertensive patients had increased ROCK activity compared to non diabetic hypertensives. Also, compared to non-diabetic hypertensives and normotensive controls, diabetic hypertensive patients exhibited increased levels of oxidative stress. These findings correlated with a decreased arterial distensibility and may help explain the adverse vascular remodeling observed in hypertensive patients with DMII.

Introducción

La guanosina trifosfatasa pequeña Rho y su blanco Rho-kinasa (ROCK) desempeñan un importante papel en la regularización de la presión arterial y en la contracción de la musculatura lisa vascular¹. Rho es activada por diversos agonistas de receptores acoplados a proteínas G pequeñas unidas a membrana como angiotensina II, noradrenalina, endotelina y factores de crecimiento¹. De esta manera, Rho se trasloca hacia la membrana plasmática donde activa ROCK. Al activarse ROCK por Rho, se fosforila la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina, con lo cual esta fosfatasa es inhibida, favoreciéndose la contracción muscular lisa vascular, la formación de fibras de estrés y la migración celular¹⁻³. Así, mediante estos mecanismos, la vía Rho/Rho-kinasa está ligada en forma significativa a numerosas patologías cardiovasculares tales como: hipertensión arterial e hipertrofia ventricular⁴, aterosclerosis y enfermedad coronaria⁵, insuficiencia cardíaca⁶, estrés oxidativo⁷ y remodelado vascular patológico⁸.

Por otro lado, la diabetes mellitus tipo II (DMII) se asocia a múltiples condiciones patológicas como las anteriormente mencionadas, todas condiciones en las cuales la vía RhoA/Rho kinasa juega un rol importante⁹. Existe evidencia experimental que muestra que el daño endotelial

y el aumento de la permeabilidad vascular propias de la vasculopatía diabética¹⁰, están ligadas a un aumento de la actividad de ROCK y a estrés oxidativo dado por un desbalance en los niveles de peroxinitros y óxido nítrico¹¹. Productos de glicosilación avanzada forman complejos con RhoA aumentando la actividad de ROCK produciendo reorganización en el citoesqueleto de actina llevando a hipermeabilidad vascular y daño endotelial¹².

Además se ha visto en distintos modelos experimentales que el aumento de la actividad de ROCK se asocia al desarrollo y progresión de complicaciones microvasculares asociadas a la DM II y que su inhibición disminuye la progresión de estas alteraciones¹³. Modelos de ratas diabéticas muestran aumento de la actividad de ROCK en la corteza renal y que la proliferación y fibrosis del mesangio depende, en parte, de la activación de la vía RhoA/Rho kinasa¹⁴. Por último, en modelos de ratas diabéticas, el antagonismo de la vía RhoA/Rho kinasa con Fasudil mostró disminución de la proteinuria y de las alteraciones estructurales del glomérulo asociadas a la nefropatía diabética¹⁵.

Sin embargo, considerando toda esta evidencia experimental, la activación de la vía RhoA/Rho kinasa en pacientes hipertensos con DMII no ha sido explorada. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la activación de la vía RhoA/Rho kinasa, niveles de estrés oxidativo y



distensibilidad arterial en pacientes hipertensos esenciales (HT) con DMII.

Métodos

Estudio transversal en el cual se incluyeron tres grupos, uno formado por pacientes HT recientemente diagnosticados sin terapia, un grupo de HT con DMII cuya hemoglobina glicosilada A1C al momento del ingreso al estudio fuera $\geq 7,5\%$ con tratamiento hipotensor e hipoglicemiante y un grupo control normotenso sin DMII pareado por edad y sexo. Los criterios de exclusión fueron: edad < 18 años, insuficiencia renal (creatinina $\geq 1,5$ mg/dL), enfermedad hepática (transaminasa oxaloacética $> 1,5$ veces el valor normal alto), neoplasia en los últimos 4 años, infección activa (PCR > 1 mg/dL), usuarios de insulina, usuario de estatinas, historia de insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular (fracción de eyección $< 50\%$), antecedente de enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Todos los sujetos del estudio firmaron un consentimiento informado aprobado por un comité de ética local.

Se registraron la características demográficas y parámetros de laboratorio clínico en todos los sujetos. Se midieron hemoglobina glicosilada A1C, glicemia, creatinina plasmática, niveles de colesterol total y LDL, ácido úrico y transaminasa oxaloacética.

Medición de la presión arterial

En todos los sujetos se evaluó la presión arterial sistólica y diastólica (en posición sentado) utilizando un esfigmomanómetro de mercurio estándar. La fase I y V de los sonidos de Korotkoff se utilizaron para este fin. Se realizaron 3 determinaciones en dos días separados, a intervalos de 1 minuto y luego de 5 minutos de reposo. El diagnóstico de HT se consideró con valores $> 140/90$ de presión sistólica o diastólica respectivamente. Se consideró normotensión cuando ambos valores estuvieron bajo los mencionados anteriormente.

Estudio ecocardiográfico y evaluación no invasiva de la rigidez arterial.

En todos los sujetos se realizó un ecocardiograma de superficie en decúbito lateral izquierdo obteniéndose las visiones paraesternales y apicales habituales. Se utilizó un equipo Phillips IE-33 con un transductor S5-1 de 2,5-5

MHz por un operador experto y ciego. Se evaluó la función y masa ventricular izquierda, el tamaño auricular izquierdo (AI) y parámetros de función diastólica. Todas las mediciones se hicieron según las recomendaciones de la American Society of Echocardiography^{16,17}. Para el cálculo de la masa ventricular izquierda se utilizó la fórmula de Devereux^{18,19} y los valores fueron indexados. Como método de evaluación de la función sistólica se utilizó el cálculo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por el método de Simpson. Además, se determinó la velocidad de pulso carótido-femoral (PWV) como índice indirecto y no invasivo de la rigidez arterial. Para este fin se utilizó un equipo Complior 1²⁰.

Parámetros de estrés oxidativo

En todos los sujetos se midieron los niveles plasmáticos de malondialdehído (MDA) y de 8-Isoprostano (8-iso) como parámetros de evaluación del estrés oxidativo. Se obtuvieron 10 mL de sangre venosa periférica. La muestra fue centrifugada a 3000 rpm por 10 minutos a una temperatura de 4 °C. El plasma fue separado y almacenado a -20 °C. Los niveles de MDA fueron determinados por el contenido de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)²¹ y sus niveles se expresaron como μM . Los niveles de 8-ISO fueron evaluados mediante un kit de inmunoensayo enzimático disponible comercialmente (Cayman Chem Co., Ann Arbor, MI) y sus niveles se expresaron como pg/mL ²¹.

Medición de actividad de Rho-kinasa

La actividad de ROCK se evaluó midiendo la relación entre la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina 1 fosforilada versus la total (MYPT1-p/t) en leucocitos circulantes, un objetivo directo de la vía de ROCK. Diez mililitros de sangre venosa con EDTA fueron vertidos sobre 10 mililitros de Histopaque (Histopaque-1077, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) y luego centrifugados. Los leucocitos fueron resuspendidos en PBS y centrifugados a temperatura ambiente dos veces. Se determinó la viabilidad celular mediante el test de exclusión de azul de tripan (usualmente 4 a 80 X 10⁶ células viables con una viabilidad mayor del 95%) y luego se resuspendieron en un buffer de lisis. Las muestras fueron centrifugadas y el contenido proteico del sobrenadante fue determinado usando el ensayo de Bradford empleando BSA como estándar. La fracción soluble fue calentada a 95°C con muestra buffer SDS-PAGE para MYPT-1 para el análisis por Western blot²².



Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio basal.

	Control (n = 34)	HT sin DM (n = 38)	HT con DM (n = 21)	ANOVA (p)
Edad (años)	52 ± 1,1	48 ± 0,9	51 ± 0,9	NS
Mujeres (%)	52	50	47	NS
IMC (Kg/m2)	25,1 ± 0,6	25,4 ± 0,6	26,5 ± 0,6	NS
PAM (mmHg)	87 ± 1,2	121 ± 1,3 ¥	111 ± 1,9 *	< 0,01
Creatinina (mg/dL)	0,7 ± 0,02	0,8 ± 0,02	0,8 ± 0,03	NS
Glicemia (mg/dL)	91 ± 3	96 ± 3	150 ± 12 *	< 0,01
SGOT (U/L)	24 ± 1,6	23 ± 1,1	24 ± 2,2	NS
Ácido úrico (mg/dL)	4,5 ± 0,2	5,3 ± 0,3	4,9 ± 0,3	NS
Colesterol total (mg/dL)	191 ± 5	217 ± 7	203 ± 7	NS
Colesterol LDL (mg/dL)	113 ± 5	137 ± 6	118 ± 6	NS

*p < 0,05 versus controles e HT sin DMII post ANOVA.

¥p < 0,05 versus controles e HT con DMII post ANOVA

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal, PAM: presión arterial media, SGOT: transaminasa oxaloacética.

Tabla 2. Estudio ecocardiográfico

	Control (n = 34)	HT sin DM (n = 38)	HT con DM (n = 21)	ANOVA (p)
IMVI (gr/m2)	88 ± 3	108 ± 5 λ	108 ± 6 λ	< 0,01
Área AI4C (cm2)	17 ± 1	19 ± 2	20 ± 2	NS
Área AI2C (cm2)	17 ± 0,5	19 ± 0,7	18 ± 0,9	NS
Onda A	64 ± 3	74 ± 5	90 ± 6 *	0,01
Onda E	78 ± 3	70 ± 2	72 ± 3	NS
TD (mseg)	182 ± 5	193 ± 6	201 ± 7 λ	0,03
FEVI (%)	61 ± 4	63 ± 4	59 ± 3	NS

λ p < 0,05 versus controles post ANOVA.

*P < 0,05 versus controles e HT sin DMII post ANOVA.

Abreviaciones: IMVI: índice de masa ventricular izquierda, AI: aurícula izquierda, TD: tiempo de desaceleración, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Power and Sample size calculations versión 2.1.31. Para una diferencia esperada de 20%, una potencia de 90%, error alfa de 5% los grupos debían ser al menos de 15 sujetos. Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las continuas como promedios ± error estándar (EE). Para evaluar las diferencias entre los grupos se utilizó ANOVA de una cola y test post hoc de Bonferroni. Para evaluar correlaciones se utilizó el método de Pearson.

Resultados

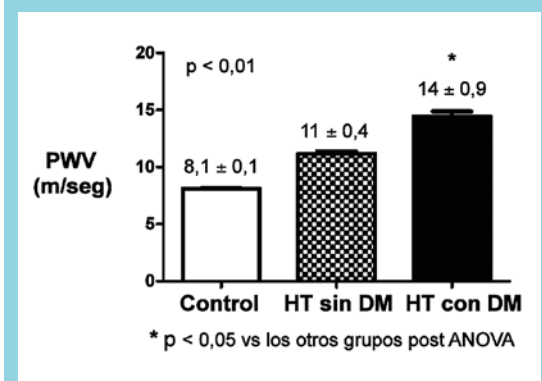
Se incluyeron 21 pacientes HT con DMII con tratamiento hipotensor e hipoglicemiante, 38 pacientes HT sin DMII sin terapia y 34 controles normotensos. La edad promedio fue 51 ± 0,9; 48 ± 0,9 y 52 ± 1,1 (p: NS) y el 47%, 50% y 52% (p: NS) eran mujeres respectivamente. La terapia en los pacientes diabéticos era: inhibidores de la enzima convertidora 42%, antagonistas del receptor de angiotensina II 58%, metformina 85%, sulfonilureas 47%; los pacientes HT sin DMII y el grupo control se encontraban sin terapia al momento de la incorporación al estudio. No presentaron diferencias en otras características clínicas y de laboratorio, excepto en la glicemia que fue significativamente mayor en el grupo de HT con DMII (Tabla 1). La hemoglobina glicosilada A1C en el grupo de HT con DMII fue de 9,7 ± 0,8%.

Estudio ecocardiográfico y de rigidez arterial

No se observaron diferencias en la FEVI ni en el Área AI entre los tres grupos (Tabla 2). Los pacientes HT con y sin DMII presentaron índice de masa ventricular izquierda (IMVI) elevados respecto al grupo control, sin diferencias entre ambos grupos de hipertensos (Tabla 2). El resto de las características del estudio de función diastólica se muestran en la Tabla 2.

Los pacientes HT con DMII presentaron un PWV mayor respecto de los hipertensos sin DMII y controles. Los HT sin DMII presentaron PWV mayor respecto de los controles. (Figura 1).

Figura 1: Velocidad de onda de pulso carótideo-femoral en grupos control, HT sin DMII e HT con DMII





Estudio de estrés oxidativo

Los pacientes HT con DMII presentaron niveles elevados de MDA y de 8-ISO respecto de los HT sin DMII y controles. Los pacientes HT sin DMII y controles presentaron niveles similares de ambos marcadores de estrés oxidativo. (Figuras 2 y 3).

Figura 2: MDA plasmático en grupos control, HT sin DMII e HT con DMII.

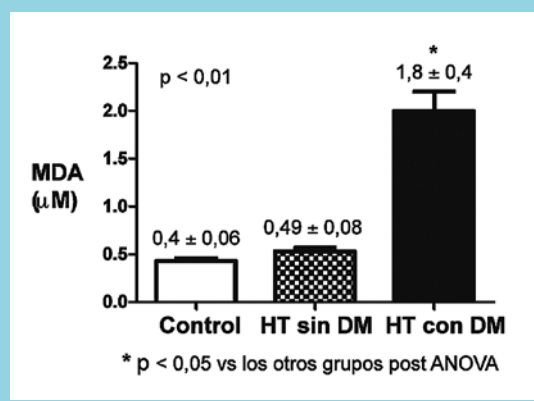
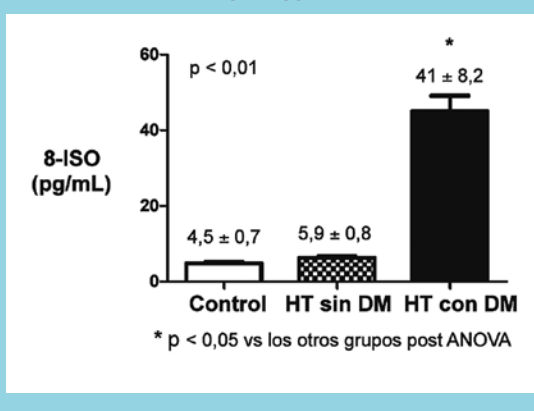


Figura 3: 8-ISO plasmático en grupos control, HT sin DMII e HT con DMII.

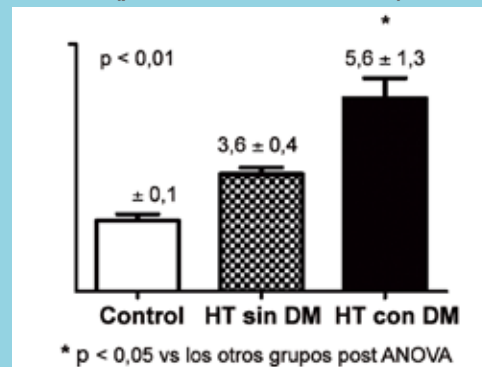


Actividad de Rho kinasa.

Los pacientes HT con DMII presentaron actividad de ROCK significativamente elevada respecto a HT sin DMII y controles. Entre los pacientes HT sin DMII y el grupo control la diferencia observada no alcanzó significancia estadística ($p = 0,09$) (Figura 4).

No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de ROCK, estudio de rigidez arterial y parámetros de estrés oxidativo evaluados en los pacientes HT como grupo total y en los con y sin DMII en forma aislada.

Figura 4. MYPT-1 p/t en leucocitos circulantes en grupos control, HT sin DMII e HT con DMII. (p/t: fosforilado versus total).



Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio son que los pacientes HT con DM II presentan actividad de ROCK elevada respecto a hipertensos sin DM II a igual IMVI, además, presentan parámetros de estrés oxidativo aumentados respecto a HT sin DM II y controles normotensos. Estos hallazgos están relacionados con una distensibilidad arterial alterada y podrían explicar en parte, las alteraciones vasculares de los pacientes HT con DM II. Desde el punto de vista clínico sólo existía evidencia de aumento de actividad de ROCK en leucocitos circulantes de pacientes con síndrome metabólico²², sin haberse descrito estos hallazgos en la población de este estudio.

En modelos experimentales se ha demostrado que un aumento de la actividad de ROCK, por estimulación del receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas, está ligada a migración y proliferación de células musculares lisas una característica principal del daño macroangiopático por diabetes²³. La vía RhoA/Rho kinasa está involucrada en el aumento de actividad del factor de crecimiento tumoral β que produce aumento de matriz extracelular y fibrosis en glomérulos de ratas diabéticas²⁴ y que el daño de asociado a la nefropatía diabética es revertido por Fasudil, un antagonista de la vía RhoA/Rho kinasa²⁵. Además se ha visto que MYPT1 fosforilado se encuentra aumentado en la retina de ratas diabética luego de 2 semanas del inicio de la diabetes²⁶ y que la terapia con estatinas disminuye la actividad de ROCK y esto se asocia a disminución del daño cicatricial del vítreo y retina de ratas con retinopatía diabética²⁷. Toda esta evidencia está en concordancia con el hallazgo clínico de nuestro estudio, de un claro aumento de la actividad de ROCK en pacientes HT con DMII independiente del IMVI y que probablemente está involucrada



en las complicaciones micro y macro angiopáticas de la misma.

En los pacientes HT con DMII se observa una rigidez arterial aumentada, hecho clínico antes descrito^{28,29}, lo cual en nuestros pacientes está asociado a una actividad de ROCK elevada. Sin embargo, no encontramos una correlación significativa entre estos hallazgos probablemente porque en el daño vascular del paciente diabético están involucrados muchos otros factores y uno en particular no es capaz de explicar el fenómeno.

Otro de los factores involucrados en el daño vascular del paciente HT con DMII es el estrés oxidativo. En pacientes diabéticos, la hiperglicemia produce un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno a través de un incremento de la actividad de NADPH oxidasa³⁰, esto está ligado a disfunción endotelial, menor disponibilidad de óxido nítrico³¹ y es considerado clave en la génesis de la nefropatía diabética³². Por otro lado, se ha mostrado en modelos de isquemia reperfusión que un aumento en la actividad de la vía RhoA/Rho kinasa está ligada a mayor producción de especies reactivas de oxígeno vía NADPH oxidasa 1 y a disfunción endotelial³³. En nuestro estudio observamos un aumento en los marcadores de estrés oxidativo, MDA y 8-ISO, en los pacientes HT con DMII, este aumento podría estar dado en parte, por el aumento de la actividad de la vía RhoA/Rho kinasa demostrada en estos

pacientes. No encontramos correlación significativa entre los marcadores de estrés oxidativo empleados y los niveles de actividad de ROCK, esto último se explica por la gran cantidad de sistemas involucrados en la generación de especies reactivas de oxígeno y que contribuyen a las alteraciones vasculares en estos pacientes³⁴.

La diferencia encontrada en la actividad de ROCK entre hipertensos diabéticos y no diabéticos en nuestro estudio podría estar incluso subestimada, ya que los pacientes diabéticos se encontraban en su totalidad con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona cuya actividad está ligada al sistema RhoA/Rho kinasa³⁵ y su antagonismo está asociado a una disminución de la actividad de ROCK y del remodelado vascular patológico³⁶. Respecto a esto último, queda abierta la pregunta clínica sobre el comportamiento de la actividad del sistema RhoA/Rho kinasa en pacientes hipertensos diabéticos luego de un control óptimo de sus cifras tensionales y parámetros metabólicos.

Por tanto concluimos que pacientes HT con DMII presentan actividad de ROCK elevada. Esta vía está involucrada en múltiples mecanismos fisiopatológicos como estrés oxidativo, vasoconstricción y proliferación celular que pueden explicar, en parte, el daño micro y macro vascular, y podría constituir un objetivo terapéutico importante en estos pacientes.

Referencias:

1. JALIL JE, LAVANDERO S, CHIONG M, OCARANZA MP. Rho/Rho-kinase signal transduction pathway in cardiovascular disease and cardiovascular remodeling. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:951-961.
2. SHIMOKAWA H, TAKESHITA A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1767-1775.
3. Shimokawa H, Rashid M. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine. *Trends in Pharm Sciences* 2007; 28:296-302.
4. HIGASHI M, SHIMOKAWA H, HATTORI T, HIROKI J, MUKAI Y, MORIKAWA K, et al. Long term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo: effect on endothelial NAD(P)H oxidase system. *Circ Res* 2003; 93:767-775.
5. ZHOU Q, LIAIO JK. Rho kinase: an important mediator of atherosclerosis and vascular disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15:3108-3115.
6. LUIGI GABRIELLI, JORGE JALIL, IVÁN GODOY, PAUL MCNAB, IVONNE PADILLA, SAMUEL CORDOVA. Rho-kinase activity is increased in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *JACC* 2010; 55:A60.E577.
7. MITA S, KOBAYASHI N, YOSHIDA K, NAKANO S, MATSUOKA H. Cardioprotective mechanisms of Rho-kinase inhibition associated with eNOS and oxydative stress-LOX-1 pathway in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *J Hypertens*. 2005; 23:87-96.
8. MIYATA K, SHIMOKAWA H, KANDABASHI T, HIGO T, MORISHIGE K, ETO Y, et al. Rho kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2351-2358.
9. PEDROSA K, RIGSBY C, CLINTON R. RhoA/Rho kina-



- se and vascular diseases: what is the link?. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67:3823-3826.
10. OKSON EB, SZADO T, LAHER I, MCMANUS B. Augmented contractile response of vascular smooth muscle in a diabetic mouse model. *J Vasc Res* 2003; 40:520-530.
 11. REN J, DUAN J, THOMAS DP, YANG X, SREEJAYAN N, SOWERS JR. IGF-1 alleviates diabetes induced RhoA activation, Enos uncoupling and myocardial dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294:R793-802.
 12. HIROSE A, TANIKAWA T, MORI H, OKADA Y, TANAKA Y. Advanced glycation end products increase endothelial permeability through the RAGE/Rho signaling pathway. *FEBS Lett* 2010; 584:61-66.
 13. ZHOU HONG, LI YONG-JUN. RhoA/Rho kinase: a novel therapeutic target in diabetic complications. *Chinese Medical Journal* 2010; 123:2461-2466.
 14. PENG F, WU D, GAO B, INGRAM AJ, ZHANG B, CHORNEYKO K, et al. RhoA/Rho kinase contribute to the pathogenesis of diabetic renal disease. *Diabetes* 2008; 57: 1683-1692.
 15. KOMERS R, OYAMA TT, BEARD DR, TIKELLIS C, XU B, LOTSPEICH DF, et al. Rho kinase inhibition protects kidneys from diabetic nephropathy without reducing blood pressure. *Kidney Int.* 2011; 79: 432-42.
 16. REEVES ST, GLAS KE, ELTZSCHIG H, MATHEW JP, RUBENSON DS, HARTMAN GS, et al. American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Guidelines for performing a comprehensive epicardial echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20: 427-437.
 17. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:1440-1463.
 18. DEVEREUX RB, ALONSO DR, LUTAS EM, GOTTLIEB GJ, CAMPO E, SACHS I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-458.
 19. PALMIERI V, DAHLÖF B, DEQUATTRO V, SHARPE N, BELLA JN, DE SIMONE G, et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:1625-1632.
 20. ASMAR R, TOPOUCHIAN J, PANNIER B, BENETOS A, SAFAR M. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens.* 2001; 19:813-818.
 21. PÉREZ O, CASTRO P, DÍAZ-ARAYA G, NETTLE D, MORAGA F, CHIONG M, et al. Persistence of oxidative stress after heart transplantation: a comparative study of patients with heart transplant versus chronic stable heart failure *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55:831-837.
 22. LIU PY, CHEN JH, LIN LJ, LIAO JK. Increased Rho-kinase activity in a Taiwanese population with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1619-1624.
 23. AKIYAMA N, NARUSE K, KOBAYASHI Y, NAKAMURA N, HAMADA Y, NAKASHIMA E, et al. High glucose-induced upregulation of RhoA/Rho kinase via platelet-derived growth factor receptor- β increases migration of aortic smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45:326-332.
 24. KOLAVENNU V, ZENG LX, PENG H, WANG Y, DANESH FR. Targeting of RhoA/Rho kinase signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control. *Diabetes* 2008; 57:714-723.
 25. GOJO A, UTSUNOMIYA K, TANIGUCHI K, YOKOTA T, ISHIZAWA S, KANAZAWA Y, et al. The Rho-kinase inhibitor, fasudil, attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 568:242-247.
 26. ARITA R, HATA Y, NAKAO S, KITA T, MIURA M, KAWAHARA S, et al. Rho kinase inhibition by fasudil ameliorates diabetes-induced microvascular damage. *Diabetes* 2009; 58:215-226.
 27. KAWAHARA S, HATA Y, KITA T, ARITA T, MIURA M, NAKAO S, et al. Potent inhibition of cicatricial contraction in proliferative vitreoretinal diseases by statins. *Diabetes* 2008; 57:2784-2793.
 28. JADHAV UM, KADAM NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J.* 2005; 57:226-32.
 29. HENRY RM, KOSTENSE PJ, SPIJKERMAN AM, DEKKER JM, NIJPELS G, HEINE RJ, et al. Arterial stiffness



- increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003; 107:2089-95.
30. GAO L, MANN GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. *Cardiovasc Res*. 2009; 82:9-20.
 31. TABIT CE, CHUNG WB, HAMBURG NM, VITA JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11:61-74.
 32. FORBES JM, COUGHLAN MT, COOPER ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57 :1446-54.
 33. SHIOTANI S, SHIMADA M, TAKETOMI A, SOEJIMA Y, YOSHIKUNI T, HASHIMOTO K, et al. Rho-kinase as a novel gene therapeutic target in treatment of cold ischemia/reperfusion-induced acute lethal liver injury: effect on hepatocellular NADPH oxidase system. *Gene Ther*. 2007; 14:1425-33.
 34. ENDEMANN DH, SCHIFFRIN EL. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep*. 2004; 6 :85-9.
 35. RIVERA P, OCARANZA MP, LAVANDERO S, JALIL J. Rho kinase activation and gene expression related to vascular remodeling in normotensive rats with high angiotensin I converting enzyme levels. *Hypertension* 2007; 50:792-798.
 36. JALIL JE, JALIL R, OCARANZA MP. Combined rho kinase and renin-angiotensin system inhibition: a new therapeutic perspective for renal and cardiovascular remodeling. *Hypertens Res*. 2010; 33 :883-5.



Reparación endovascular de Aneurisma aórtico abdominal: Estudio piloto de endoprótesis Ovation™. Resultados comparativos.

Francisco Valdés, Renato Mertens, Michel Bergoeing, Leopoldo Mariné, Albrecht Krämer, Francisco Vargas, Guillermo Lema*, Roberto Canessa* y Jeanette Vergara.

Dptos. de Cirugía Vascul y Endovascular y Anestesia*.
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 29 de diciembre 2010 / Aceptado el 14 de febrero de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 42 - 46

Resumen:

Introducción: Las endoprótesis actuales para tratar aneurismas aórticos (AAA) requieren introductores de alto diámetro (18-25F) y se sustentan excluyendo el aneurisma, mediante la fuerza radial de stents metálicos.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de endoprótesis Ovation™ (TriVascular, EEUU) con aquellas disponibles en el mercado.

Material y Método: Entre Noviembre 2009 y Agosto 2010 tratamos 47 AAA. En 10 pacientes usamos Ovation™ (Grupo 1). Grupo Control (2): diez pacientes tratados contemporáneamente con endoprótesis comerciales. Ovation™ es tri-modular, de PTFE y nitinol con un stent barbado para fijación supra-renal. Sella bajo las arterias renales mediante 2 anillos llenados con un polímero durante el implante. Usa introductor 13-15F. Usa-

mos técnica estándar en pabellón híbrido con angiógrafo Philips-Allura (Best, Holanda). Comparamos: duración del procedimiento, hospitalización y complicaciones. Utilizamos test de Fisher exacto y t de student no pareado.

Resultados: Éxito técnico 100%. Sin diferencia entre grupos (edad, sexo, tamaño AAA, riesgo ASA, laboratorio preoperatorio). Tiempo operatorio (hrs): $2,12 \pm 0,7$ vs. $2,0 \pm 0,6$ (NS). Estadía postoperatoria (hrs): $44,5 \pm 10,7$ vs $49,5 \pm 32,0$ (NS). El cuello del AAA y la permanencia en UTI fueron más cortos en grupo 1 ($p= 0,035$ y $0,0451$). Seguimiento (4,5-12 meses) sin eventos adversos, endofugas tipo I ni III, ni re-intervenciones.

Conclusiones: Los resultados con Ovation™ a corto plazo son comparables con los de otras endoprótesis, cumpliendo con estándares de eficacia y seguridad. Ovation™ navega por vasos pequeños, permite un despliegue preciso y sellado efectivo en cuellos > 7 mm, ampliando el tratamiento endovascular del AAA.

Correspondencia:

Dr. Francisco Valdés E.
Dptos. de Cirugía Vascul y Endovascular
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Católica de Chile
Marcoleta 367, 8° piso, Santiago de Chile.
franval@med.puc.cl
Fono: 02-354-3268



Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: comparative results of a pilot study using the Ovation™ prosthesis

Background. Current endografts used in treatment of abdominal aortic aneurysm (AAA), use large (18-25F) delivery systems. Graft fixation and aneurysm sealing is obtained by a proximal stent, requiring an aortic neck >15 mm.

Objective. To compare the efficacy and safety of Ovation™ endograft (TriVascular, USA) with standard endografts.

Methods. Between November 2009 and August 2010 we treated 47 AAA. In 10 patients we used Ovation™ (Group 1). Ten patients treated during the same period with commercially available endografts were used as controls (Group 2). The Ovation™ endo-prosthesis is tri-modular, made of PTFE and nitinol with low profile (13-15F) and has a barbed suprarenal stent for fixation. Sealing is obtained independently through 2 inflatable rings filled with a biocompatible polymer during the procedure. Implantation followed the standard procedure through femoral exposure, using the Philips Allura imaging equipment (Best, Netherlands). Procedure duration, length of stay (LOS) and complications were compared between groups. Fisher exact test and unpaired Student's t test were

used for comparisons.

Results. Technical success was 100%. We observed no difference between groups (age, sex, AAA size, ASA risk, preoperative lab work). Procedure time (hrs) was 2,12 ± 0,7 vs. 2,0 ± 0,6 (NS), LOS (hrs) was 44,5 ± 10,7 vs. 49,5 ± 32,0 (NS) in Groups 1 and 2, respectively. Aneurysm neck length and ICU stay were shorter in Group 1 (p= 0,035 and 0,0451 respectively). During a 12 month follow up no adverse events, type I or III endoleak, or secondary interventions have occurred.

Conclusion. Results with Ovation™ are comparable to other endografts currently available, achieving the same standards of efficacy and safety. Its highly flexible delivery system allows navigation through small vessels, easy deployment and effective sealing of AAA with necks > 7 mm, broadening the span of patients suitable for endovascular treatment.

Key words: abdominal aortic aneurysm, endovascular repair.

Introducción.

El tratamiento endovascular del aneurisma aórtico abdominal (AAA) implica el implante de un dispositivo que debe excluir en forma permanente y definitiva el saco aneurismático, eliminando los efectos de la presión arterial sobre la pared aórtica debilitada, para evitar una eventual ruptura. La fijación de la prótesis dentro de la aorta y el sellado de cualquier filtración son generalmente obtenidos por la fuerza radial de un stent proximal que se fija a un segmento tubular de aorta normal infrarenal de al menos 15 mm de longitud, y en las arterias ilíacas a nivel distal. Todos los sistemas disponibles se componen de un esqueleto metálico y de un tubo bifurcado de dacrón o PTFE que se ensambla dentro de la aorta. La endoprótesis es introducida a través de la arteria femoral, contenida dentro de un introductor de calibre 18-25 F.

A 20 años del primer implante (1) se han encontrado diversas limitantes anatómicas o mecánicas para la aplicación universal de esta forma de tratamiento, entre otros, el hecho de que no todos los AAA presentan un segmento proximal o cuello de 15 mm de longitud que garantice una captación permanente y definitiva sin filtración. Además, numerosos pacientes presentan vasos de acceso de diámetro insuficiente para dispositivos de grueso calibre o los vasos ilíacos son excesivamente tortuosos y/o calcificados, limitando la navegación de un sistema introductor mayor a

18F. Los componentes de la endoprótesis pueden presentar fatiga en el tiempo, perdiendo su capacidad de excluir el AAA, o el ensamble entre los componentes puede sufrir desconexión, lo que puede determinar la ruptura del AAA a pesar del tratamiento. Durante el seguimiento alejado de pacientes tratados por esta vía (4 a 8 años), entre un 6,2 y 31,9% de ellos presenta falla del sistema por alguna de estas causas, lo que obliga a una nueva intervención para corregirlo²⁻⁴. Las nuevas generaciones de endoprótesis buscan minimizar esta limitante, optimizando la estructura del sistema de stent de fijación, el tipo de poliéster empleado, miniaturizando hasta donde es posible el calibre del sistema introductor etc.⁵⁻⁸.

En el presente estudio comparamos los resultados hasta un año de implante del dispositivo Ovation™ (Trivascular, EEUU) con los resultados obtenidos en grupo similar de pacientes, tratados contemporáneamente con endoprótesis comercialmente disponibles. Esta es la primera aplicación clínica de Ovation™ a nivel mundial.

Material y método.

Entre Noviembre 2009 y Agosto 2010 operamos 47 pacientes portadores de AAA. Diez pacientes (Grupo 1) fueron tratados mediante la endoprótesis Ovation™, como parte de un protocolo de investigación aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución, registrado en Clini-



calTrials.gov⁹ y acorde a las Buenas Prácticas Clínicas¹⁰. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Como grupo control escogimos 10 pacientes tratados por AAA durante el mismo período, seleccionando el caso más cercano al paciente tratado con Ovation™. En el grupo 2 utilizamos endoprótesis comercialmente disponibles (Zenith®, EEUU; Endurant®, EEUU; Excluder®, EEUU) Tabla I.

Ovation™ es una endoprótesis tri-modular de 20 a 34 mm de diámetro en su elemento principal (cuerpo aórtico), construida de PTFE y nitinol. Tiene un stent barbado proximal para la fijación supra-renal del dispositivo. El sellado bajo las arterias renales se obtiene independientemente del anclaje del sistema, mediante 2 anillos inflables, rellenos con un polímero biocompatible de baja densidad y transitoriamente radio-opaco, inyectado a baja presión al momento del implante con un dispositivo autoinyector.

Aparte del stent de fijación, el cuerpo protésico no contiene otros elementos metálicos. Las ramas se ensamblan en forma convencional, con una sobreposición de 30 mm con el cuerpo protésico. El extremo proximal de éstas tiene un diámetro de 14 mm en forma universal, con diámetro distal entre 10 a 22 mm. El elemento principal de la endoprótesis está contenido en un sistema de liberación de bajo calibre (13-15F, diámetro externo) y las ramas en un introductor similar. La endoprótesis se instaló según técnica estándar por denudación femoral¹¹, en un pabellón híbrido habilitado con un angiógrafo digital Philips Allura (Best, Holanda). Salvo en una paciente del grupo 1, la intervención se efectuó bajo anestesia regional.

Se comparó: morbimortalidad, la duración del procedimiento, volumen de transfusión, el tiempo de hospitalización, el tiempo de permanencia en el servicio de recuperación (UCI), posibles fallas del dispositivo, endoleaks tipo 1 y 3, complicaciones agudas y tardías. Para la evaluación postoperatoria de la endoprótesis se obtuvo un angio escáner dentro de los primeros 30 días, a los 6 y 12 meses del implante.

Todas las variables continuas se expresan en mediana ± desviación estándar. Se utilizó test de Fisher exacto y t de student no pareado.

Resultados

No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en edad, sexo, nivel de riesgo (American Society of Anesthesiology), ni en el laboratorio preoperatorio, salvo la creatininemia que resultó ligeramente mayor en el grupo 1 (Tabla I). Aún cuando no alcanzó significación estadística, el grupo 2 presentó una incidencia de co-morbilidades

ligeramente mayor. No hubo diferencia en el tamaño del AAA, sin embargo el largo del cuello infrarenal del AAA fue significativamente más corto en el grupo 1 (p=0,035) (Figura 1).

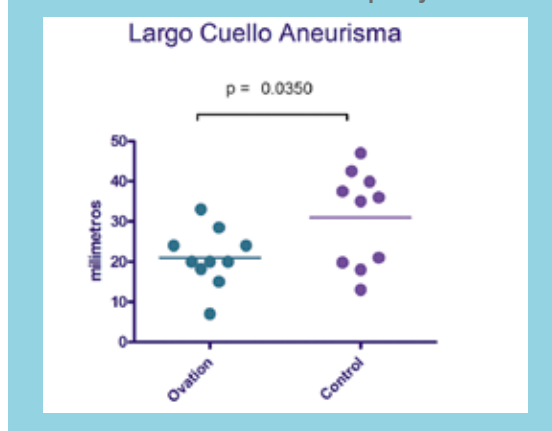
Tabla I: Características de Clínicas de los Pacientes

	GRUPO 1	GRUPO 2	p
n	10	10	-
Edad (años)	72,3±8,1	71,1±5,3	0,701
Hombres	9/10	9/10	0,526
ASA III	4/10	5/10	0,315
Enfermedad Coronaria	2/10	4/10	0,243
Hipertensión Arterial	4/10	8/10	0,075
Diabetes Mellitus	1/10	4/10	0,135
Tabaquismo	5/10	6/10	0,315
Diámetro AAA (mm)	51,3±5,1	55,2±9,3	0,263
Diámetro Cuello (mm)	21,8±1,8	21,2±2,5	0,598
Largo del Cuello (mm)	20±7,1	33,4±15,4	0,035
Diámetro Acceso Arterial (mm)	6,9±2,0	7,6±1,1	0,68
Hematocrito (%)	40,5±5,6	43,1±5,1	0,34
Creatinina (mg%)	1,07±0,3	0,93±0,2	0,036

* Endoprótesis Ovation™

** Endoprótesis Zenith®, Endurant®, Excluder®
(Mediana± desv. Std.)

Figura 1 Comparación del largo del cuello aneurismático entre Grupo 1 y 2.



El éxito técnico fue 100% desplegándose la endoprótesis en todos los pacientes sin contratiempo. Los resultados pre y postoperatorios se resumen en la Tabla II. No hubo mortalidad perioperatoria. No se presentaron complicaciones. Un paciente en el grupo 2 presentó ateroembolismo glúteo y de extremidades inferiores, resuelto espontáneamente y sin secuelas.



Tabla II: Resultados Per y Postoperatorios

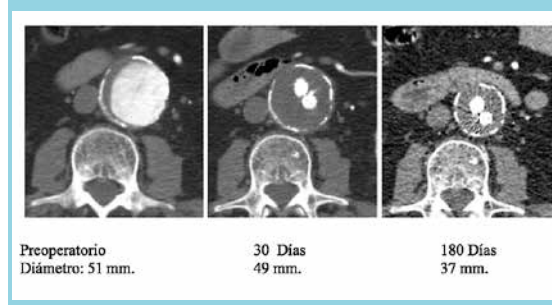
	GRUPO 1	GRUPO 2	p
n	*	**	
n	10	10	
Mortalidad	0/10	0/10	1
Complicaciones médicas	0/10	0/10	1
Tiempo Operatorio (hrs)	2,12±0,7	2,0±0,62	0,604
Transfusión (250 cc/unidad)	1/10	2/10	0,394
Estada en UCI (hrs)	19,6±2,2	27±9±11,4	0,451
Estada Post Operatoria (hrs)	44,5±10,7	49,5±32,8	0,109
Tiempo de Seguimiento (meses)	7,6±2,7	7,5±2,6	0,887
Endoleak 1 o 3	0/10	0/10	1
Conversión a Cirugía abierta	0/10	0/10	1
Procedimiento Secundario	0/10	0/10	1

* Endoprótesis Ovation™

** Endoprótesis Zenith®, Endurant®, Excluder®

(Mediana± desv. Std.)

Figura 2: Reducción del tamaño del AAA a los 30 y 180 días. Endoprótesis Ovation™



El tiempo operatorio total (hrs) fue $2,12 \pm 0,7$ para el grupo 1 vs. $2,0 \pm 0,6$ (NS) para el grupo 2. El tiempo de despliegue de Ovation™ fue de 95 minutos en promedio en los 5 casos iniciales y 37 minutos en los últimos 5, reflejando la curva de aprendizaje en el manejo del sistema de liberación de este nuevo dispositivo. La estadía hospitalaria postoperatoria (hrs) fue $44,5 \pm 10,7$ vs $49,5 \pm 32,0$ (NS). No hubo insuficiencia renal, falla respiratoria, arritmia ni isquemia del miocardio; sin embargo, el tiempo de permanencia en UTI fue más breve para los pacientes del grupo 1 ($p=0,0451$), portadores de menos comorbilidades.

El tiempo de seguimiento postoperatorio medio fue de 7,5 meses (rango 4,5-12) sin observarse falla de la integridad del dispositivo, migración, angulación, ni trombosis de ramas. No han ocurrido endofugas tipo I ni III. No hubo

necesidad de re-intervenciones. El diámetro del AAA se redujo en promedio 8 mm a los 6 meses en los 5 casos de Ovation™ que han alcanzado o sobrepasado dicho tiempo de observación (Figura 2).

Discusión

De acuerdo a los criterios de selección convencionales, muchos pacientes no cumplen los requisitos mínimos de seguridad para el tratamiento endovascular, limitante que es más frecuente mientras mayor es el diámetro y la extensión del AAA¹². Una de las restricciones es la longitud insuficiente de un segmento tubular de aorta infrarenal de diámetro normal (“cuello”) para evitar la filtración de sangre hacia el saco del aneurisma. Otra limitación radica en las características del acceso vascular femoral y/o ilíaco, el que debe facilitar la navegación de la endoprótesis desde las ingles, a través de vasos ilíacos tortuosos, calcificados o de pequeño calibre, como es el caso de muchas pacientes de sexo femenino.

El dispositivo Ovation™ en evaluación ha incorporado algunos avances que pueden contribuir a resolver en parte estas limitaciones. Al contener menor cantidad de metal en la estructura de su componente corporal, se ha reducido significativamente el calibre del sistema introductor a 13-15 F, lo que facilita su eventual uso percutáneo, navegando por arterias de diámetro tan reducido como 4,4 mm en la presente serie.

El sellado proximal, independiente del anclaje suprarenal, es logrado por medio de 2 anillos inflables que se acomodan al perímetro del cuello aórtico. Este sistema ha permitido tratar con éxito casos con cuello infrarenal tan corto como 7 mm. El sistema de despliegue es altamente controlado a la vez de simple, para una localización exacta del dispositivo al nivel deseado.

Los resultados obtenidos en términos de seguridad y eficacia en esta serie inicial, son en todo comparables a los obtenidos en los pacientes tratados con los dispositivos actualmente disponibles en Chile, sin presentar fallas que obliguen a procedimientos secundarios ni conversión a cirugía abierta. Ningún paciente presentó crecimiento del tamaño del saco aneurismático, prueba inequívoca de la exclusión y despresurización del aneurisma.

Estimamos que el dispositivo evaluado contribuirá a expandir el espectro de pacientes actualmente susceptibles de tratamiento endovascular de su AAA.



Referencias:

1. PARODI J, PALMAZ J, BARONE H. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vas Surg* 1991; 5: 491-99.
2. SAMPRAM ESK, KARAFATOS MT, MASCHALI EJ, CLAIR DG, GREENBERG RK, LYDEN SP, et al. Nature, frequency, and predictors of secondary procedures after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm *J Vasc Surg* 2003; 37:930-7.
3. VALDÉS F, MERTENS R, KRÄMER A, BERGOEING M, MARINÉ L, CANESSA R, et al. Tratamiento endovascular de aneurisma aórtico abdominal: resultados en 80 pacientes consecutivos. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1265-74.
4. GREENHALGH RM, BROWN LC, POWELL JT, THOMPSON SG, EPSTEIN D, SCULPHER MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010; 20;362:1863-71.
5. D'ELIA P, TYRRELL M, AZZAOU R, SOBOCINSKI J, KOUSSA M, VALENTI D, et al. Zenith abdominal aortic aneurysm endovascular graft: a literature review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009; 50:165-70.
6. ALTERMAN DM, STEVENS SL. The excluder aortic endograft. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2008 ;20:136-48.
7. TROISI N, TORSELLO G, DONAS KP, AUSTERMANN M. ENDURANT STENT-GRAFT: a 2-year, single-center experience with a new commercially available device for the treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther*. 2010; 17:439-48.
8. WANG GJ, CARPENTER JP. Endologix investigators. The Powerlink system for endovascular abdominal aortic aneurysm repair: six-year results. *J Vasc Surg*. 2008; 48:535-45.
9. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01082185>
10. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482>. ICH OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1). Versión Step 4.
11. VALDÉS F, SEITZ J, FAVA M, KRÄMER A, MERTENS R, ESPÍNDOLA M, et al. Tratamiento del aneurisma aórtico abdominal por vía endovascular: Experiencia inicial. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1206-15
12. KEEFER A, HISLOP S, SINGH MJ, GILLESPIE D, ILLIG KA. The influence of aneurysm size on anatomic suitability for endovascular repair. *J Vasc Surg* 2010; 52:873-7



Comparación de angiografía coronaria con el ultrasonido intracoronario como patrón de referencia en el diagnóstico de vasculopatía post trasplante cardíaco.

Humberto Torres^{1,3}, Mauricio Aninat^{1,3}, Luis Becerra^{1,3}, Lorenzo Merello^{1,3}, Sergio Ramos^{2,3a}, Alex Mora^{2,3a}, Patricia Valenzuela^{3b}, Marión Ramírez^{3c}, Roxana Arce^{3d}, Jocelyn Cifuentes^{2d}, Isabel Rodríguez^{2d}

Unidad de Hemodinamia Hospital Gustavo Fricke Viña del Mar

1 Universidad de Valparaíso, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Valparaíso, Chile.

2 Universidad, Andrés Bello, Facultad de Medicina, Escuela de Tecnología Médica. Chile.

3 Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar, Chile.

a Tecnólogo Médico, b Enfermera, c Estadístico, d Alumnos tesisistas

Recibido el 28 de diciembre de 2010 / Aceptado 14 de febrero de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 47 - 51

Resumen:

Antecedentes: La Vasculopatía del injerto (VDI) es la principal causa de muerte tardía del trasplante cardíaco (TX). Un diagnóstico precoz de esta complicación tendría un impacto en la terapia y pronóstico de esta afección. El ultrasonido intracoronario (IVUS), permite un diagnóstico precoz y certero de VDI, pero en la mayoría de los centros aún se utiliza la coronariografía.

Objetivo: Evaluar la validez de la coronariografía en el diagnóstico de VDI en pacientes trasplantados cardíacos, comparado con el IVUS.

Metodología: Estudio transversal, en el cual se analizó una muestra de 36 pacientes con un tiempo promedio de trasplante de $3,7 \pm 3,7$ años, a quienes se realizó simultáneamente un examen de coronariografía y un IVUS. Se evaluó la reproducibilidad contrastando los resultados de la interpretación visual de

la coronariografía versus la coronariografía con análisis cuantitativo. Se calculó la Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos (VPP, VPN), Likelihoods y el coeficiente de equivalencia de Spearman-Brown.

Resultados: La coronariografía cualitativa mostró ser más exacta que la cuantitativa, con una sensibilidad 30,4% [95% IC= 11,6 – 49,2], una especificidad 92,3% [95% IC= 77,8 – 106,7], VPP 87,5% [95% IC= 64,5 – 110,4], VPN 42,8% [95% IC= 24,5 – 61,1], LR (+) 3,9 [95% IC 0,55 – 28,7] y un LR (-) 0,75 [95% IC= 0,55 – 1,03]. La coronariografía cualitativa y cuantitativa son moderadamente equivalentes con un coeficiente de equivalencia Spearman Brown de 0,65.

Conclusión: La validez y la reproducibilidad de la coronariografía en el paciente con TX es moderada y debería ser complementada con IVUS para el diagnóstico de VDI.

Correspondencia:

Dr. Humberto Torres Henriksen,
humberto.torresh@gmail.com



Comparison of coronary angiography and intra-coronary ultrasound as “gold standard” in the diagnosis of post cardiac transplantation vasculopathy

Background: Graft vasculopathy (GV) is the main cause of late death following cardiac transplantation (TX). Early diagnosis of this condition may have an impact upon treatment and prognosis of this complication. Intravascular ultrasound (IVUS) allows an early and accurate diagnosis of GV. However, most centers continue to use coronary angiography for this purpose.

Aim: to evaluate coronary angiography for the diagnosis of GV in relation to IVUS in post TX patients.

Methods: In a cross-sectional study the results of coronary angiography and IVUS, used as gold standard, were compared in 36 patients with a mean post TX follow up of 3.7 ± 3.7 years. Results were compared between visual and quantitative coronary angiography. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV, NPV), likelihood ratios and the equivalence Spearman-Brown coefficient were calculated.

Results: Visual evaluation of coronary angiography was more accurate than quantitative coronary angiography. The sensitivity for GV was 30.4% (95% C.I. 11.6 – 49.2), specificity 92.3% (95% C.I. 77.8 – 106.7), PPV 87.5% (95% C.I. 64.5 – 110.4, NPP 42.8% (95% C.I. 24.5 – 61.1), likelihood ratio (+) 3.9 (95% C.I. 0.55 – 28.7), likelihood ratio (-) 0.75 (95% C.I. 0.55 – 1.03). The Spearman Brown coefficient between visual and quantitative coronary angiography evaluation was 0.65.

Conclusion: Accuracy and reproducibility of coronary angiography in the evaluation of GV is limited. IVUS should be used for better identification of GV.

Key words: Cardiac transplantation, Graft vasculopathy, Coronary angiography, Intracoronary ultrasound.

Introducción

La Vasculopatía del Injerto (VDI) es la primera causa de muerte en la evolución alejada del trasplante cardíaco (TX) ¹. Su etiología es multifactorial; hay factores inmunológicos y no inmunológicos que tienen influencia diferente en cada paciente ². Dentro de estos últimos también se han invocado factores étnicos y es así que en una población de trasplantados cardíacos chinos se describe una incidencia de 2% de VDI, evaluados por coronariografía a los 4 años de evolución post trasplante ³. Si bien la incidencia es variable de acuerdo a las características de la población, en general se acepta que un 50% de los pacientes trasplantados desarrolla VDI a los 5 años post trasplante ⁴. El inicio puede ser muy precoz y su evolución progresiva dependiendo de los factores causales y su potencial tratamiento. La coronariografía es el método diagnóstico clásico en conjunto con la evaluación de la funcionalidad del injerto que tiene la limitante de ser poco sensible y tardío. En el último tiempo se ha desarrollado el IVUS, el cual, es un método de diagnóstico más precoz pues permite una imagen directa de la pared vascular y de-

tecta los cambios en el engrosamiento intimal desde las 6 semanas post TX, convirtiéndolo en un poderoso marcador pronóstico de la VDI ⁵. Esto permitiría un tratamiento más oportuno de los factores etiológicos así como también ajustar el esquema inmunosupresor con drogas que tengan un efecto más específico sobre la vasculopatía. El control de esta complicación puede prolongar el tiempo del injerto y la calidad de vida del paciente trasplantado ⁶.

De allí la importancia de conocer la magnitud real de la capacidad diagnóstica de la coronariografía por sí sola, para detectar VDI, contrastándola con el método considerado actualmente como el más precoz y específico como es el IVUS.

Metodología

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, el cual es uno de los dos centros actuales de referencia nacional para trasplante cardíaco.

Tipo de Estudio: Corresponde a un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas de un diseño transversal



con reclutamiento prospectivo.

Muestra: Estuvo constituida por pacientes trasplantados cardíacos del Hospital Dr. Gustavo Fricke, entre 18 a 58 años, controlados entre marzo 2008 – septiembre 2010, a quienes como parte de su protocolo de control se les realizó simultáneamente un examen de coronariografía y un estudio de IVUS, previo consentimiento informado institucional para participar en esta investigación. Se analizaron 36 pacientes con un tiempo promedio de trasplante de $3,7 \pm 3,7$ años.

Criterios de Exclusión: Pacientes sin coronariografía previa. Pacientes que presenten contraindicación para realizarse el examen debido a malos accesos vasculares que imposibiliten la realización del procedimiento, insuficiencia renal descompensada (Creatinina sobre 3.0 mg/dl al momento del examen y en ascenso) y pacientes que al momento del examen se encuentren realizando un episodio de rechazo agudo.

VARIABLES A ANALIZAR

VDI según coronariografía cualitativa: Se entiende por cualitativa a la interpretación visual de la coronariografía tomando en cuenta una disminución difusa o segmentaria del lumen coronario en relación a la coronariografía previa.

VDI según coronariografía cuantitativa: se entiende por variable cuantitativa al valor del diámetro de la estenosis, expresado en porcentaje, que diagnóstica VDI tomando en cuenta los parámetros consensuados por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (SITCP) el año 2010⁸.

VDI según grosor intimal: Medida otorgada por el equipo IVUS, expresada en mm que refleja el engrosamiento de la íntima. Sobre 0,5 mm de grosor intimal se considera vasculopatía post trasplante⁸.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS:

Coronariografía: Se realizó la coronariografía según el protocolo de rutina.

Mediciones post procedimiento de la coronariografía.

Se revisó todo el árbol coronario buscando lesiones estenóticas las cuales son medidas con el software QCA del Angiógrafo Siemens “Axiom Artis dfC versión VB11”.

Puntos de Corte de la coronariografía:

Para determinar el punto de corte de VDI según la coronariografía se utilizará los criterios consensuados

de la SITCP, del año 2010. Ver tabla N°1.

Tabla N°1: Consenso sobre el diagnóstico de VDI de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, del año 2010

Código	Criterio
VDI0	(No significativa) no hay lesiones detectables angiográficamente.
VDI1	(leve) Tronco de arteria coronaria izquierda (TCI) con estenosis < 50%, o un vaso principal con una lesión < 70%, o cualquier rama con una estenosis < 70, sin disfunción del injerto.
VDI2	(Moderada) TCI ≥ 50 %, un vaso principal único ≥ 70 %, o ramas aisladas con estenosis > 70 % en dos de los sistemas de bifurcaciones, sin disfunción del injerto.
VDI3	(Severa) TCI ≥ 50 %, o dos o más vasos principales > 70 %, o ramas aisladas con estenosis > 70 % en todos los sistemas de bifurcaciones, o VDI1 o VDI2 con disfunción del injerto, definida como una fracción de eyección < 45 % o evidencia de restricción fisiológica significativa.

Donde:

VDI0 = Ausencia de VDI
VDI1, VDI2, VDI3 = Presencia de VDI

IVUS: Inmediatamente después de la coronariografía, se llevó a cabo un estudio con IVUS utilizando un catéter guía coronario 6 F. A través este se introdujo una guía de 0,014” hasta la porción distal de la arteria descendente anterior, se avanzó sobre la guía un catéter de ultrasonido Eagle Eye de 20 MHz, conectado a la consola del equipo Volcano s5TM Imaging. Finalmente, se procedió a realizar el retiro automático a una velocidad de 0,5 mm/seg., visualizando todo el tercio medio de la arteria.

Mediciones post procedimiento del IVUS

Se lleva a cabo la medición del área del lumen (LA) y del área total compuesta por el lumen más la íntima (TA). A su vez se realizó la medición de los diámetros mayores (DM) y menores (Dm) tanto del TA y el LA. De esta forma, mediante la siguiente fórmula podemos obtener un promedio del grosor intimal en el frame:

$$\text{Grosor Intimal (mm)} = \frac{(\text{DMTA} - \text{DMLA}) + (\text{DmTA} - \text{DmLA})}{2}$$

Puntos de Corte del IVUS:

Ausencia de VDI= Grosor intimal < 0,5 mm.
Presencia de VDI= Grosor intimal > 0,5 mm.



Análisis Estadístico

Exactitud diagnóstica:

Tablas de contingencias a partir de las cuales se determinaron la: Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos (+) y (-), y Likelihood Ratio (+) y (-)

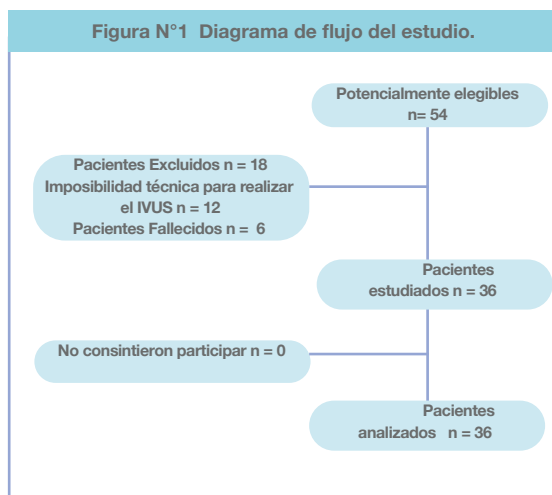
Análisis de la Reproducibilidad:

Se evaluó la confiabilidad de dos formas paralelas de obtener el diagnóstico de VDI, uno mediante el análisis visual de la coronariografía y el otro con un software cuantitativo de las imágenes coronariográficas, el estadístico utilizado fue el: Coeficiente de Spearman-Brown.

El análisis estadístico se realizó con Software estadístico SPSS versión 15.0 y se consideró un nivel de significancia del 0,05.

Resultados

De los 54 pacientes en control post-trasplante cardíaco en el Hosp. Dr. Gustavo Fricke, en el período en que se llevó a cabo el estudio (3 años), se realizaron 36 coronariografías con IVUS. En 12 de ellos no se pudo realizar concomitantemente el IVUS por problemas de carácter técnico, y 6 de ellos fallecieron durante el período en estudio, por lo tanto la muestra analizada quedó conformada por 36 pacientes.



Se incluyeron 36 pacientes de los cuales, un 30,6 % estuvo compuesto por mujeres (n=11) y un 69,4% por hombres (n=25), con una edad promedio de 44,9 ± 12,5 años, un tiempo promedio de trasplantado de 3,7

± 3,7 años. El factor de riesgo más frecuente fue la Hipertensión Arterial con un 38,9% (Ver Tabla 2).

Tabla N° 2: Características de la muestra en estudio, Viña del Mar, Marzo 2008 – Septiembre 2010.

Variable	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	
Edad del receptor (años), media ±SD	44,9 ± 12,5
Varones, n (%)	25 (69,4)
Tiempo de Trasplantado (años), media ±SD	3,7 ± 3,7
FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS	
Rechazo agudo, n (%)	8 (22,2)
Citomegalovirus, n (%)	1 (2,7)
FACTORES DE RIESGO NO-INMUNOLÓGICOS	
Dislipidemia, n (%)	11 (30,5)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (8,3)
Tabaquismo, n (%)	4 (11,1)
Hipertensión arterial n (%)	14 (38,9)

Exactitud diagnóstica:

Se testeó la exactitud diagnóstica de la coronariografía cualitativa y cuantitativa contra el IVUS como estándar de referencia. La tabla N°3 resume estos resultados.

Tabla N° 3: Exactitud diagnóstica de la Coronariografía cualitativa contra el IVUS como estándar de referencia.

	Valor	Intervalo de Confianza (95%)
Sensibilidad	30,4	11,6 – 49,2
Especificidad	92,3	77,8 – 106,7
Valor predictivo (+)	87,5	64,5 – 110,4
Valor predictivo (-)	42,8	24,5 – 61,1
Likelihood Ratio (+)	3,9	0,55 – 28,7
Likelihood Ratio (-)	0,75	0,55 – 1,03

Tabla N° 4: Exactitud diagnóstica de la Coronariografía cuantitativa contra el IVUS como estándar de referencia.

	Valor	Intervalo de Confianza (95%)
Sensibilidad	52,1	31,7 – 72,6
Especificidad	69,2	44,1 – 94,3
Valor predictivo (+)	75,0	53,8 – 96,2
Valor predictivo (-)	45,0	23,2 – 66,8
Likelihood Ratio (+)	1,7	0,69 – 4,2
Likelihood Ratio (-)	0,69	0,39 – 1,2

Reproducibilidad

Esta fue determinada con el método de pruebas paralelas o equivalentes (split-half reliability), puesto que se está examinando la misma muestra de pacientes con



dos instrumentos diferentes, uno utiliza una interpretación visual de la coronariografía para el diagnóstico de VDI, y el otro realiza la interpretación con un software de medición. El estadístico de prueba utilizado fue el Coeficiente de Spearman-Brown, que dio un valor = 0,653, lo que le confiere una confiabilidad al test mínimamente aceptable.

Discusión:

Los resultados de este estudio confirman la baja sensibilidad de la coronariografía *v/s* la coronariografía con IVUS en el diagnóstico de VDI. Esto está de acuerdo con estudios similares en poblaciones de TX con características clínicas diferentes ⁷ y pone de manifiesto lo poco comprendido aún de su etiopatogenia, donde se han identificado diferentes factores causales inmunológicos y no inmunológicos, pero cuyo rol exacto no está del todo claro. El hecho de que el tiempo promedio de TX fuera de 3,7 años puede haber favorecido esta diferencia, ya que en los estadios iniciales con compromiso circunscrito a la pared vascular sin compromiso luminal, la coronariografía tiene una sensibilidad menor que el IVUS. Por otro lado, el hecho de haber examinado solo una arteria disminuye el rendimiento diagnóstico del IVUS desde cifras que pueden ir de un 39% a un 74% lo que se compensa con el factor temporal ⁸. El bajo rendimiento de la

coronariografía, especialmente en los primeros años de TX, se explica porque este proceso afecta principalmente en forma difusa el árbol coronario especialmente en las porciones más distales lo que dificulta el diagnóstico al examinador. Por otro lado también se ha visto una remodelación positiva del vaso coronario afectado en un intento por mantener el flujo miocárdico y que oculta también el compromiso de la pared vascular hasta etapas más tardías ⁸. Se han hecho intentos por desarrollar métodos diagnósticos no invasivos como el AngioTAC coronario, Ecocardiografía stress con Dobutamina o Medicina Nuclear pero hasta ahora ninguno de ellos ha podido reemplazar a la coronariografía y especialmente al IVUS en el diagnóstico de esta afección ⁸. En el último tiempo han aparecido estudios con IVUS complementados con histología virtual de la pared vascular en un intento por conocer mejor la historia natural de la VDI⁹.

La reproducibilidad de la coronariografía fue baja, lo que evidencia la influencia de la estimación visual, experiencia del operador y características angiográficas difusas y distales propias de la VDI.

Por ahora sólo se vislumbra el evaluo invasivo con coronariografía más IVUS como herramienta de diagnóstico precoz de VDI, estratificación de riesgo y evaluar la evolución en el tiempo intentando correlacionar factores causales y evaluando terapias que se ensayen para el control de esta afección.

Referencias:

- 1.- HERTZ MI, TAYLOR DO, TRULOCK EP, BOUCEK MM, MOHACSI PJ, EDWARDS LB, et al.. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report- 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 950-70.
- 2.- COSTANZO MR, NAFTEL DC, PRITZKER MR, HEILMAN JK 3RD, BOEHMER JP, BROZENA SC et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744-53.
- 3.- HSU RB, CHU SH, WANG SS, KO W, CHOU N, LEE C, et al. Low incidence of transplant coronary artery disease in Chinese heart recipients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1573-1577.
- 4.- GAO SZ, SCHROEDER JS, ALDERMAN EL, HUNT SA, VALANTINE HA, WIEDERHOLD V, et al. Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors: comparison of cyclosporine and azathioprine regimens. *Circulation* 1989; 80: III100-5.
- 5.- SCHMAUSS D, WEIS M. Cardiac Allograft Vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008; 117:2131-41
- 6.- MEHRA MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *AM J Transplant* 2006; 6:1248-56.
- 7.- CALÉ R, ALMEIDA M, REBOCHO MJ, AGUIAR C, SOUSA P, BRITO J, et al. A importancia do uso por rotina do eco intracoronário na avaliação de doença coronária em doentes transplantados cardíacos. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 231-241.
- 8.- MEHRA M, CRESPO-LEIRO M, DIPCHAND ANNE, ENSMINGER S, HIEMANN N, KOBASHIGAWA J, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 717-727.
- 9.- PATTEN R. Virtual Histology Intravascular Ultrasound. Assessing the Risk of Cardiac Allograft Vasculopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1287-1288.



Hidroclorotiazida y espironolactona reducen la hipertrofia de la pared aórtica en la hipertensión arterial experimental

David Mondaca^{1,2}, Patricio Araos^{1,3}, Cristián Yañez^{1,2},
Ulises Novoa¹, María Paz Ocaranza¹, Jorge Jalil¹

1 Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Laboratorio de Cardiología Molecular.

2 Alumno de Pregrado, tesista, carrera de Química y Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3 Alumno de Pregrado, tesista, carrera de Bioquímica, Universidad Católica de Valparaíso.

Financiamiento: Fondecyt 1085208

Recibido el 7 de marzo 2011 / Aceptado el 15 de marzo 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 52 - 58

Resumen:

Introducción: Los diuréticos forman parte del tratamiento antihipertensivo actual con efectividad e impacto clínico demostrados. Sin embargo, los efectos de estos fármacos sobre el remodelado de la pared arterial en la hipertensión arterial (HTA) han sido poco evaluados.

Objetivos: Determinar y comparar el efecto de Hidroclorotiazida (HCTZ) y de Espironolactona (ESP) en la hipertrofia de la pared aórtica en la HTA experimental.

Metodología: Estudio comparativo en 4 grupos experimentales. Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho de 150 ± 10 grs. unifrectomizadas tratadas con desoxicorticosterona Acetato (DOCA, 100 mg/Kg/sem sbc) por 6 semanas. Como controles (Sham) se usaron ratas unifrectomizadas. A partir de la tercera semana con DOCA se administró diuréticos en dos grupos adicionales durante 3 semanas. Uno recibió HCTZ (6 mg/kg/día) y otro ESP (100 mg/Kg/día), vía gavage. Al fi-

nalizar los tratamientos se determinó la presión arterial sistólica (PAS), masa corporal (MC), peso del corazón (PC) y masa cardíaca relativa (MCR). El grado de hipertrofia de la pared aórtica se determinó midiendo el grosor de la túnica media (GTM), área de la túnica media (ATM), área luminal (AL) y la relación ATM/AL en cortes teñidos con hematoxilina-eosina.

Resultados: En las ratas DOCA no tratadas hubo un aumento significativo de PAS (51%), MCR (79%), ATM (44%), GTM (57%), y de la razón ATM/AL (43%) respecto al grupo Sham. Ambos tratamientos (Hctz y Esp) redujeron en forma muy importante y significativamente la PAS, MCR, ATM, GTM y la razón ATM/AL en magnitudes similares y también por cada mm de Hg de descenso de la PAS logrado.

Conclusión: Además del efecto antihipertensivo, tanto hidroclorotiazida como espironolactona previenen y/o revierten en magnitud similar el desarrollo de hipertrofia de la pared aórtica en este modelo de HTA experimental.

Correspondencia:

Dr Jorge Jalil,
Departamento de Enfermedades
Cardiovasculares, PUC, Marcoleta 367 Piso 8,
jjalil@med.puc.cl



Diuretics are important and effective antihypertensive agents. However, there are a few studies assessing its role on the arterial wall remodelling in hypertension .

Aims: To determine and compare the effects of hydrochlorothiazide (Hctz) and spironolactone (Esp) on hypertrophy of the aortic wall in experimental hypertension.

Methods: This was a comparative study with 4 experimental groups. We used male, uninephrectomized Sprague Dawley rats (150 ± 10 grs) treated with desoxycorticosterone acetate (DOCA, 100 mg/Kg/week sbc) during 6 weeks. As controls uninephrectomized rats (Sham) were used. Starting from the third week with DOCA, two groups received diuretics by gavage during 3 weeks. One group received Hctz (6 mg/kg/day) and other group received Sp (100 mg/kg/day). At the end of the study, systolic blood pressure (SBP), body weight, heart weight and relative cardiac weight were measured. Hypertrophy in the aortic wall was as-

essed by measuring the media thickness (MT), media area (MA), lumen area (LA) and by the AM/LA ratio on hematoxyline-eosine stained cross sections.

Results: Compared to the Sham group, in the untreated hypertensive DOCA group, SBP and relative cardiac weight increased significantly (by 51% and 79%, respectively), MA increased by 44%, as well as MT (57%) and the AM/LA ratio (43%). Both treatments (Hctz and Sp) reduced importantly and significantly SBP, relative cardiac mass as well as MT, MA and the AM/LA ratio at a similar extent and by mm Hg.

Conclusion: Besides the antihypertensive effect, both hydrochlorothiazide and spironolactone prevent and/or regress aortic wall hypertrophy in this experimental model of hypertension.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA), definida como un aumento sostenido de la presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mmHg y/o mayor o igual a 90 mmHg de presión diastólica (PD) ¹, es una enfermedad multisistémica que afecta aproximadamente al 26% de la población mundial ². En Chile, la prevalencia actual estimada de HTA es 26.9% ³.

Durante la larga evolución de esta enfermedad fundamentalmente asintomática se produce daño en órganos blanco, principalmente cardiovascular, cerebrovascular y renal. Posteriormente, aparecen eventos clínicos severos que llevan a discapacidad, disminución de la calidad de vida y elevada mortalidad. Subyacente a estos procesos está el remodelado patológico secundario a la HTA que se observa particularmente arterial, pero también en corazón, riñón y cerebro. Uno de los desafíos actuales en el manejo de la HTA, además de lograr la normotensión, es la prevención/regresión del remodelado cardiovascular patológico caracterizado por cambios celulares y tisulares como hipertrofia, fibrosis e inflamación cardiovascular, así como también disfunción endotelial, alteración de la matriz extracelular y estrés oxidativo ^{4,5,6}.

Con el tratamiento antihipertensivo actualmente disponible se ha logrado reducir en aproximadamente un 40% los accidentes cerebrovasculares y en 20% la incidencia de

eventos coronarios.

Los diuréticos tiazídicos o tiazidas forman parte importante del tratamiento de la HTA, utilizándose ampliamente. Producen natriuresis y disminución de sodio corporal ^{7,8}. Las tiazidas fueron descubiertas en 1957 y desde esa fecha se ha demostrado que disminuyen la presión arterial eficientemente en la HTA ⁹. Las tiazidas, como la hidroclorotiazida (Hctz), actúan por inhibición del cotransporte sodio-cloruro en la membrana apical de las porciones iniciales del túbulo distal, donde normalmente se reabsorbe cerca del 5-8% del sodio filtrado en el glomérulo ¹⁰. En el largo plazo, el efecto antihipertensivo de las tiazidas se debe a disminución de la resistencia vascular sistémica.

Por otro lado, los bloqueadores del receptor de mineralocorticoide (RM) como espironolactona (Esp), también conocidos como antagonistas de aldosterona, actúan en el túbulo contorneado distal y colector, donde el sodio es reabsorbido por los canales EnaC o sensibles a amiloride. En este lugar el sodio es intercambiado por potasio mediante la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa que depende de la activación de los receptores RM ¹¹. Al activarse los receptores RM por su unión con aldosterona, se produce regulación transcripcional de genes involucrados en la homeostasis del agua y sodio, que van a interactuar con los canales EnaC (u otros) lo que produce reabsorción de sodio (y agua) con lo que aumenta la presión arterial ¹². Lo anterior es referido como efectos genómicos de aldosterona. Al-



dosterona posee además efectos no genómicos o directos (fibrosis, inflamación y remodelado cardíaco y vascular) que se acentúan en presencia de alta ingesta de sodio. La unión de Esp al RM lo inhibe competitivamente, con lo que se produce natriuresis (con ahorro de potasio) y disminución de la presión arterial.

Existen pocos estudios experimentales que evalúen en conjunto el efecto antihipertensivo y antiremodelado vascular de estos diuréticos, que puedan explicar el impacto clínico de estos fármacos de amplio uso en el tratamiento de la HTA. Planteamos que ambos diuréticos pueden tener un rol adicional como fármacos antiremodelado vascular, además de su efecto antihipertensivo. En consecuencia, el objetivo fue evaluar en un modelo experimental de HTA la posible participación de Hctz y de Esp en el remodelado de la pared aórtica. Utilizamos el modelo de HTA experimental en ratas DOCA-sal con unifrectomía lateral, caracterizado por presentar expansión en el volumen extracelular¹³, hipertrofia cardiovascular y esclerosis renal, junto con baja actividad del sistema renina-angiotensina¹⁴.

Materiales y métodos

El presente trabajo se realizó de acuerdo a la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" publicado por el "National Health Institute" (NIH N° 85-23, 1985) y fue aprobada por la Comisión de Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Modelo Experimental:

Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho de 150 ± 10 grs. A las cuales se les indujo HTA, utilizando un modelo por sobrecarga de volumen mediante la administración del mineralocorticoide deoxicorticosterona (acetato, DOCA) y sal. Bajo anestesia intraperitoneal con ketamina (35 mg/kg de peso) y xilazina (7 mg/kg de peso) se realizó una nefrectomía izquierda. 48 horas después de la cirugía se administró DOCA (100 mg/kg/semana, Steraloids, Inc., Newport, RI, USA) vía subcutánea durante 6 semanas. La sal se administró en el agua de beber (1% NaCl y 0,4% de KCl).

A partir de la tercera semana de administración de DOCA, las ratas hipertensas fueron divididas en 3 grupos de manera aleatoria: 1) ratas a las que se administró suero fisiológico vía gavage y DOCA subcutáneo semanal por 3 semanas (completando 6 semanas de DOCA, grupo DOCA; 2) ratas a las que se administró el antagonista del receptor de mineralocorticoide, espironolactona (100

mg/kg/día, Laboratorios Recalcine, Santiago de Chile) vía gavage durante 3 semanas además de DOCA (grupo DOCA-Espironolactona) y 3) ratas a las que se administró hidroclorotiazida (6 mg/kg/día, Farmacias Reccius, Santiago de Chile) vía gavage durante 3 semanas además de DOCA (grupo DOCA-Hidroclorotiazida). Como grupo control se utilizaron ratas sometidas a nefrectomía izquierda, que recibieron solamente suero fisiológico vía gavage por 6 semanas (grupo Sham). La presión arterial sistólica se midió semanalmente en cada rata por pletismografía en la cola de los animales previa anestesia suave con éter etílico.

Una vez finalizadas las seis semanas de tratamiento total, los animales fueron sacrificados, bajo anestesia con ketamina (35 mg/kg de peso) y xilazina (7 mg/kg de peso).

Obtención y preservación de la aorta:

Las aortas fueron extraídas inmediatamente post sacrificio, lavadas cuidadosamente con suero fisiológico, fijadas en Bouin por 12 horas y luego incluidas en bloques de parafina para histología y morfometría. El resto del tejido se conservó a -80°C .

Evaluación de la hipertrofia de la pared aórtica:

Cortes transversales ($5 \mu\text{m}$ de grosor) de aorta torácica en su porción descendente fueron teñidos con hematoxilina-eosina y se visualizaron con microscopía de luz (Nikon Eclipse E400). Las imágenes fueron captadas con una cámara Nikon DS Fi1 y proyectadas a un monitor para su posterior análisis mediante el software NIS-Element BR.

Como parámetros de hipertrofia de la pared aórtica se midió el área luminal (AL), área total (AT) y el área de la túnica media ($\text{ATM} = \text{AT} - \text{AL}$) de la aorta con aumento total $40\times$ (en mm^2). Además, se midió el grosor de la túnica media (GTM) definido como la región delimitada entre la lámina elástica externa y la lámina elástica interna con objetivo $400\times$ (en μm). Se utilizaron 3 cortes de aorta por cada rata y se realizaron 40 mediciones en cada corte.

Evaluación de la Masa Cardíaca Relativa (MCR):

Se determinó mediante la relación entre el peso del corazón (PC) y la masa corporal de la rata (MC), ($\text{MCR} = \text{PC} \cdot 100 / \text{MC}$).

Análisis de Resultados:

Los datos obtenidos se expresan como promedio \pm ES.



Cada grupo experimental estuvo constituido por 9 - 12 animales. Para las comparaciones se usó análisis estadístico con ANOVA de un factor seguido por prueba de t-Student-Newman-Keuls. El análisis estadístico se realizó usando el programa GraphPad Prism 5. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Presión Arterial Sistólica, Peso Corporal y Masa Cardíaca Relativa (Tabla 1).

A las 6 semanas de tratamiento total, las ratas que recibieron exclusivamente DOCA aumentaron la PAS en 60 mm Hg en promedio ($p < 0,05$) respecto a las ratas Sham. Tanto espironolactona (Esp) como hidroclorotiazida (Hctz), administradas durante 3 semanas redujeron la PAS en forma similar y levemente superiores a las observadas en las ratas Sham (diferencia de PAS en promedio = 11 mm Hg).

	Sham	DOCA	DOCA-Esp	DOCA-Hctz
PAS (mmHg)	117 ± 3	177 ± 4*	128 ± 1*#	128 ± 1*#
MC (g)	347 ± 16	183 ± 8*	322 ± 9#	296 ± 16*#
PC (g)	1,15 ± 0,07	1,03 ± 0,02	1,14 ± 0,03	1,15 ± 0,03
MCR	0,33 ± 0,003	0,59 ± 0,01*	0,4 ± 0,01#	0,4 ± 0,02#

Valores expresados como promedio ± ES; $n = 9 - 12$ /grupo. Abreviaciones: PAS, presión arterial sistólica; PC, peso del corazón; MC, masa corporal; MCR: masa cardíaca relativa. Símbolos: * = $p < 0,05$ vs Sham; # = $p < 0,05$ vs DOCA (después de ANOVA significativo).

Como es habitual en este modelo experimental, en las ratas hipertensas por DOCA se observó una reducción del peso corporal de 47% ($p < 0,05$) respecto a las ratas Sham, lo que fue significativamente revertido con Esp y con Hctz.

En las ratas hipertensas sin tratamiento, se observó además hipertrofia cardíaca con aumento del 79% ($p < 0,05$) de la MCR con disminución importante y similar al utilizar tanto Esp como Hctz.

Hipertrofia de la pared aórtica

(Tabla 2 y Figuras 1 - 4).

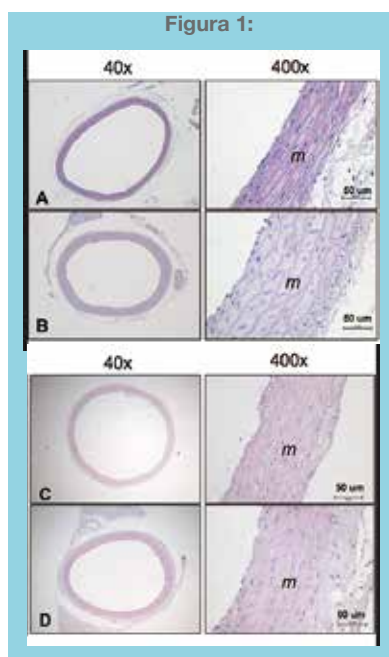
En las ratas hipertensas sin tratamiento se observó un aumento significativo del GTM, del ATM y de la razón

ATM/AL en 57%, 44% y 43%, respectivamente, respecto a sus controles Sham. En ambos grupos DOCA tratados con Esp o con Hctz se observó una disminución significativa del ATM y del GTM. La razón ATM/AL se normalizó completamente con ambos tratamientos (Figura 3). Los efectos observados de ambos diuréticos sobre los parámetros de hipertrofia de la pared aórtica fueron mayores al indexar estos parámetros por el peso corporal, con normalización de casi todos ellos (Figura 4).

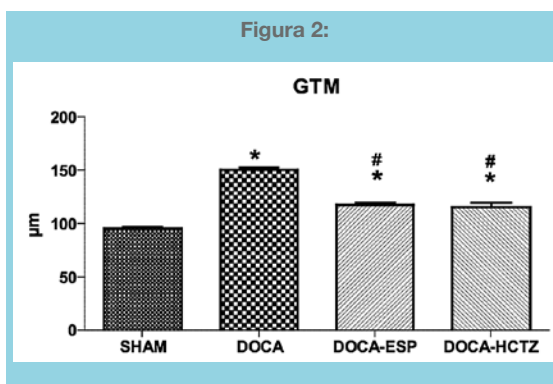
Por cada mm de Hg de descenso de la PAS logrado con Hctz o con Esp la reducción de todos los parámetros de hipertrofia de la pared aórtica fue similar (Tabla 3).

	Sham	DOCA	DOCA-Esp	DOCA-Hctz
GTM μ m	96,0 ± 1,5	151,2 ± 1,8*	117,7 ± 2,1*#	116,6 ± 3,9*#
ATM mm ²	0,59 ± 0,01	0,85 ± 0,03*	0,67 ± 0,02#	0,62 ± 0,02#
AL mm ²	1,86 ± 0,06	1,57 ± 0,08*	1,90 ± 0,05#	1,74 ± 0,07
ATM/AL	0,37 ± 0,03	0,53 ± 0,02*	0,35 ± 0,003#	0,38 ± 0,02#

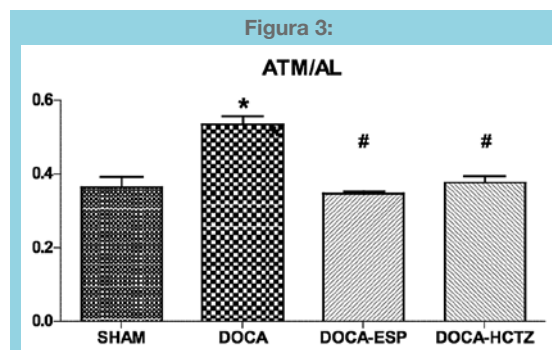
Valores expresados como promedio ± ES, $n = 9-12$ /grupo. Abreviaciones: GTM, Grosor de la túnica media; AL, área luminal; AT, área total; ATM, área de la túnica media (AT - AL); ATM/AL, razón ATM/AL. Símbolos: * = $p < 0,05$ vs Sham; # = $p < 0,05$ vs DOCA (después de ANOVA significativo).



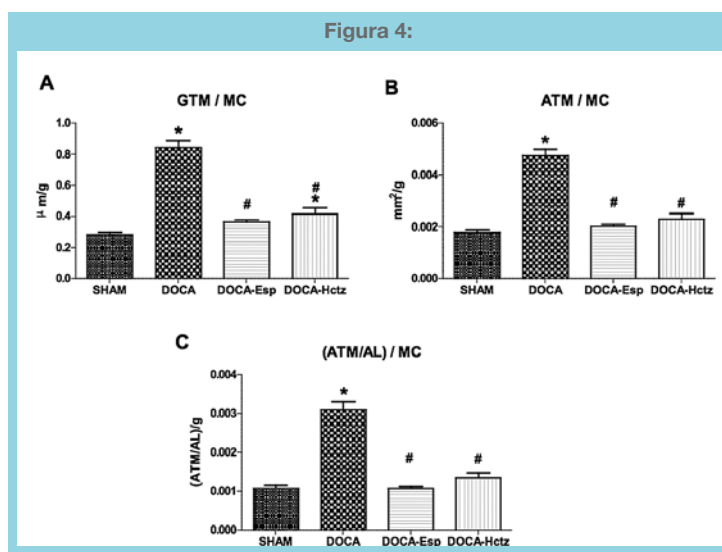
Cortes transversales de aorta teñidos con hematoxilina-eosina representativos de cada grupo experimental. Se observa hipertrofia de la pared aórtica, específicamente de la túnica media (m) en una rata hipertensa DOCA (B) en relación una rata del grupo control Sham (A). Se observa además disminución de la hipertrofia de la pared aórtica, cuando se administra Esp (C) o Hctz (D). Aumento de 40x y 400x por corte.



Grosor de la túnica media (GTM) en los 4 grupos experimentales. Valores como promedio + ES (n = 9 – 12/ grupo). Abreviaciones Esp = espironolactona; Hctz = hidroclorotiazida. Símbolos: * = p < 0,05 v/s Sham , # = p < 0,05 v/s DOCA (después de ANOVA significativo).



Área de la túnica media en relación al área del lumen (ATM/AL) en los 4 grupos experimentales. Valores como promedio + ES (n = 9 – 12/ grupo). Abreviaciones Esp = espironolactona; Hctz = hidroclorotiazida. Símbolos: * = p < 0,05 v/s Sham , # = p < 0,05 v/s DOCA (después de ANOVA significativo).



Remodelamiento arterial en relación al peso o masa corporal (MC). Se observa un aumento significativo del grosor de la túnica media (A, ATM/ MC), del área de la túnica media (B, ATM/MC) y del área de la túnica media en relación al área del lumen (C, [ATM/AL]/MC) en las ratas hipertensas DOCA y normalización de casi todos estos parámetros con espironolactona (Esp) o con hidroclorotiazida (Hctz). Valores como promedio + ES (n = 9 – 12/ grupo). Símbolos: * = p < 0,05 v/s Sham , # = p < 0,05 v/s DOCA (después de ANOVA significativo).

Tabla 3. Reducción de la hipertrofia de la pared aórtica por cada mm de Hg de disminución de la presión arterial sistólica en los grupos tratados con espironolactona o hidroclorotiazida

	DOCA-Esp	DOCA-Hctz
GTM (µm/mm Hg)	2,40	2,38
ATM (mm/mm Hg)	0,014	0,013
AL (mm/mm Hg)	0,039	0,036
(ATM/AL)/mm Hg	0,007	0,008

Abreviaciones: GTM, Grosor de la túnica media; AL, área luminal; AT, área total; ATM, área de la túnica media (AT – AL); ATM/AL, razón ATM/AL.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que en este modelo experimental de HTA por expansión de volumen tanto Hctz como Esp además de disminuir la presión arterial son capaces de reducir en forma muy importante la hipertrofia de la pared aórtica.

El grado de hipertrofia de la pared aórtica desarrollado tras la inducción de HTA estuvo evidenciado por aumento significativo del grosor y del área parietal en el grupo hipertenso DOCA. Además de la importante hipertrofia



de la pared aórtica que hemos observado en las ratas hipertensas DOCA, en este modelo experimental también se ha observado en la pared aórtica apoptosis, fibrosis, inflamación y mayor expresión de distintas subunidades de NADPH oxidasa^{15,16,17,18}.

El aumento del ATM y del GTM podría estar relacionado con la pérdida de elasticidad y un aumento en la rigidez de la aorta, aumentando la tensión en la pared vascular y manteniendo la hipertensión arterial. Un aumento de la razón ATM/AL podría provocar aumento en la resistencia al flujo y disminución de las propiedades elásticas de la pared vascular, elevando la tensión o estrés mecánico y la presión intraluminal^{15,20}.

Los resultados obtenidos muestran prevención y/o reversión de los parámetros de hipertrofia de la pared aórtica con ambos diuréticos. El GTM, ATM y la razón ATM/AL disminuyeron significativa y similarmente en las ratas DOCA tratadas con Hctz o con Esp (con idéntico efecto entre ambos fármacos por mm de Hg de PAS reducido y también en relación al peso corporal), respecto a aquellas ratas hipertensas que no recibieron tratamiento. Es muy interesante el efecto similar con ambos fármacos que poseen mecanismos de acción muy diferentes, pero logran reducciones similares de la PAS. Lo anterior refuerza la gran importancia de la reducción de la PA como mecanismo protector de remodelado y de daño cardiovascular en la HTA.

Se ha observado que Hctz disminuye la vasoconstricción inducida por Angiotensina II²¹ y que reduce el estrés oxidativo por disminución en la actividad de NADPH Oxidasa y los niveles de ROS, impactando positivamente a nivel estructural y funcional en la pared vascular²². De igual manera, Esp disminuye la fibrosis, inflamación y estrés oxidativo cardiovascular mediante un mecanismo similar^{23,24}. Estos procesos son adicionales a lo que se determinó en el presente estudio (hipertrofia de pared arterial en relación a reducción de PAS) y sugieren posibles mecanismos

moleculares adicionales por los cuales Hctz y Esp podrían reducir la hipertrofia de la pared aórtica.

Dentro de las limitaciones del estudio, hubiera sido interesante haber obtenido un correlato funcional de los presentes hallazgos. Por otra parte, la evaluación de paralela de genes y proteínas que favorecen el remodelado vascular patológico podría haber aportado una mayor comprensión de los mecanismos involucrados en los efectos observados con ambos diuréticos, lo que no menoscaba las implicancias de las presentes observaciones. Es muy relevante el hecho de que la magnitud de los efectos antihipertroficados de la pared aórtica con ambos diuréticos sea similar entre ambos a iguales descensos de PAS y también similar a lo que hemos observado recientemente con antihipertensivos de última generación como es el antagonista del receptor de angiotensina candesartán (Mondaca et al, resumen presentado en Congreso Sochicar 2010). Lo anterior parece ir en la línea de que al menos en relación con hipertrofia de la pared arterial en la HTA, el impacto estaría dado principalmente por la disminución de la PAS. No hemos evaluado en este trabajo el impacto sobre arterias más pequeñas o de resistencia, sin embargo, en la pared aórtica de la rata hay un gran número de células musculares lisas que dan cuenta del remodelado hipertrofico (Fig 1). Por último, no es posible extrapolar necesariamente estos resultados a otros modelos de HTA como por ejemplo HTA dependiente de angiotensina II (como en el modelo Goldblatt), en que los efectos de estos fármacos podrían estar atenuados²⁴

En conclusión, además del efecto antihipertensivo, tanto hidroclorotiazida como espironolactona previenen y/o revierten en magnitud similar el desarrollo de hipertrofia de la pared aórtica en este modelo de HTA experimental. Es posible que estos efectos antiremodelado se mantengan en el largo plazo y expliquen una proporción significativa del beneficio clínico de estos fármacos en el tratamiento de la HTA.

Referencias:

1. KATOVICH MJ, GROBE JL, HUENTELMAN M, RAIZADA MK. Angiotensin-converting enzyme 2 as a novel target for gene therapy for hypertension. *Exp. Physiol* 2005; 90: 299-305.
2. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
3. ENS, Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, MINSAL. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/secciones/encuestas.htm>
4. JACOB MP, BADIER-COMMANDER C, FONTAINE V, BENAZZOUNG Y, FELDMAN L, MICHEL JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol* 2001; 49: 326-332.
5. GRIENGLING KK, FITZGERALD GA. Oxidative Stress and Cardiovascular Injury: part II: Animal and Human Studies. *Circulation* 2003; 108: 2034-2040.



6. VAN DEN BORNE SWM, DIEZ J, BLANKESTEIJN WM, VERJANS J, HOFSTRA L, NARULA J. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 30-37.
7. KRAKOFF LR. Diuretics for Hypertension. *Circulation* 2005; 112: e127-e129.
8. SHAH SU, ANJUM S, LITTLER WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J* 2004; 80: 271-276.
9. SALVETTI A, GUIADONI L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S25-S29.
10. ROSE BD. Diuretic. *Kidney Int* 1991; 39: 336-352.
11. SAIEH C, ZEHNDER C, DURÁN P, Diuréticos, Hipertensión Arterial, Santiago, Mediterráneo Ltda, 2008: 515-518.
12. TAKEDA Y, YONEDA T, DEMURA M, USUKURA I, MABUCHI H. Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 2002; 105: 677-679.
13. LERMAN LO, CHADE AR, SICA V, NAPOLI C. Animal models of hypertension: An overview. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 160-173.
14. PINTO YM, PAUL M, GANTEN D. Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 77-88.
15. INTENGAN HD, SCHIFFRIN EL. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension: Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants. *Hypertension* 2000; 36: 312-318.
16. INTENGAN HD, SCHIFFRIN EL. Vascular Remodeling in Hypertension: Role of Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581-587.
17. JALIL J, NOVOA U, MORA I, OCARANZA MP. La sobreexpresión génica vascular de NADPH oxidasa en la hipertensión arterial experimental se reduce solamente con inhibición directa de Rho kinasa. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29: 233-241.
18. TOUYZ RM. Molecular and celular mechanisms regulating vascular function and structure. Implications in the pathogenesis of hypertension. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1137-1146.
19. BRIET M, SCHIFFRIN EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:261-273.
20. MAYET J, HUGHES A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003; 89:1104-1109.
21. ZHU Z, ZHU S, LIU D, CAO T, WANG L, TEPEL M. Thiazide-Like Diuretics Attenuate Agonist-Induced Vasoconstriction by Calcium Desensitization Linked to Rho Kinase. *Hypertension* 2005; 45: 233-239.
22. CERON CS, CASTRO MM, RIZZI E, MONTENEDRO MF, FONTANA V, SALGADO MCO, et al. Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 77-87.
23. VIRDIS A, NEVES M, AMIRI F, VIEL E, TOUYZ R, SCHIFFRIN E. Spironolactone Improves Angiotensin-Induced Vascular Changes and Oxidative Stress. *Hypertension* 2002; 40: 504-510.
24. ROCHA R, STIER CT, KIFOR I JR, OCHOA-MAYA MR, RENNKE HG, WILLIAMS GH, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878.



Medición de la Reserva de Flujo coronario Fraccional (FFR)

Manuel Méndez

Recibido el 20 de febrero 2011 / Aceptado 28 de febrero 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 59 - 60

El objetivo de cualquier terapia es la mejoría del pronóstico y/o el alivio de los síntomas; si alguno de ellos no se logra, la terapia carece de sentido y no debe utilizarse.

La angiografía coronaria ha sido por años el gold estándar en la determinación de enfermedad coronaria y su anatomía. Sin embargo, con demasiada frecuencia, se olvida el carácter morfológico y no funcional de los hallazgos. Esta relación es aún más difícil de interpretar en las lesiones intermedias (40-60% de estenosis por angio), ya sea por la lesión en sí, ya sea por la relación lesión/territorio perfundido.

La medición de FFR mediante una guía de presión permite, en el laboratorio de hemodinamia, una estimación exacta de la funcionalidad de la lesión interrogada y la consecuente terapia, ya no basada sólo en la anatomía sino en la funcionalidad. La intervención sólo de las lesiones que resultan “funcionalmente activas” mejora los resultados, como lo demostró recientemente el estudio FAME¹.

En esta edición de la Revista Chilena de Cardiología, Aninat et al.² revisan su experiencia en pacientes cuya terapia se decidió en base a los resultados de FFR obtenido luego de la inyección de adenosina en bolo intracoronario, obteniendo resultados en la misma línea de los estudios publicados. Esta experiencia nacional difiere en la vía y dosis administrada de los estudios aleatorios donde la vía elegida fue la venosa sistémica, idealmente central y la dosis administrada por infusión continua. Sin embargo la alternativa utilizada por los investigadores está validada en estudios pequeños y es, para nuestro medio, más alcanzable desde el punto de vista económico, con dosis entre 50 -150 ug (y más) de adenosina, 12-20 ug de papaverina o 0.6 mg /Kg de nitroglicerato en bolos³⁻⁴.

Racionalidad de la medición

La reserva de flujo fraccional es una relación entre el flujo máximo obtenido a través de una arteria estenótica (Q_{me}) y el flujo máximo si esta fuese normal (Q_{mn}). Es posible medir si se considera la resistencia de los vasos coronarios epicárdicos como mínima (que efectivamente lo es) y durante máxima hiperemia (eliminación de la resistencia de microvascular), es decir

$$[FFR = Q_{me}/Q_{mn}]$$

Como Q es una relación de la diferencia de presiones y la resistencia tenemos que $FFR = ((\text{presión diastólica} - \text{Presión venosa})/\text{resistencia máxima vaso estenosis}) / ((\text{presión diastólica} - \text{presión venosa})/\text{resistencia máxima vaso normal})$ y dado que las resistencias en hiperemia son mínimas y la presión venosa la misma, tenemos que $FFR = \text{Presión distal a la lesión}/\text{Presión proximal}$ ⁵.

Para que la medición sea fidedigna, es muy importante generar hiperemia significativa.

La FFR representa la gravedad de la limitación del flujo coronario post estenosis, es decir un FFR de 0.6 implica que el flujo en esa arteria es solo el 60% del máximo estimado.

La utilidad de la toma de decisiones basado en esta técnica ha sido demostrada en múltiples escenarios clínicos, desde luego en lesiones “intermedias”⁶, tronco coronario común izquierdo⁷⁻⁸, bifurcaciones⁹⁻¹⁰ y post infarto¹¹ sin alargar en forma significativa el tiempo del estudio y con una buena correlación con otros métodos no invasivos determinantes de isquemia¹².

Si cuenta con esta técnica en su laboratorio o piensa im-

Correspondencia:

Dr. Manuel Méndez
Hospital Sótero Del Río
mmendezl2000@yahoo.com



plementarla, tenga en cuenta lo siguiente:

- 1) Una vez adoptada esta técnica, debe esforzarse por hacer concordantes los resultados con la toma de decisiones.
- 2) Se debe lograr la máxima hiperemia; si usan bolos intracoronarios, deben repetirse.
- 3) Proteja el sensor: éste está localizado en la unión de la zona radiopaca y el resto de la guía.
- 4) Ecuilibración adecuada del sistema: el transductor debe estar a la altura del anillo aórtico, es decir 5 cm bajo el nivel del esternón. Ecuilibre siempre antes de avanzar la guía en la arteria interrogada. Retire el estilete. La llave en Y debe estar cuidadosamente cerrada.
- 5) Los catéteres con agujeros laterales deben evitarse. Si

bien es posible realizar la técnica con catéteres diagnósticos, un catéter guía resulta más adecuado y seguro.

- 6) Es posible ver un aumento súbito de presión debido al golpe del sensor contra la pared del vaso, lo que se ha denominado "whipping". Se evita reposicionando la guía unos milímetros
- 7) Las técnicas de IVUS/FFR son complementarias. No son alternativas.
- 8) Consiga financiamiento: está demostrado que los costos finales usando rutinariamente FFR para decidir intervenciones son menores (se realizan menos intervenciones innecesarias).
- 9) Difunda la técnica en el resto del equipo: evitará malos entendidos con el resto del equipo cardiológico.

Referencias:

- 1 TONINO P, DE BRUYNE B, PIJLS NH, SIEBERT U, IKENO F, VANT VEER M, et al. FFR versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions N Engl J Med 2009; 360: 213-24
- 2 ANINAT M, TORRES H, BECERRA L, ANINAT F, VALENZUELA P, RAMOS S, et al. Intervenciones coronarias percutáneas guiadas con medición de flujo de reserva coronario. Rev Chil Cardiol 2011; 30: 11-15.
- 3 DE BRUYNE B, PIJLS NH, BARBATO E, BARTUNEK J, BECH JW, WIJNS W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5' triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. Circulation 2003; 107: 1877-83
- 4 MCGEOCH RJ, OLDROYD KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia Turing Studies of coronary physiology. Catheter Cardiovasc interv 2008; 71: 198-204
- 5 PUYMIRATE, MULLER O, SHARIFF, DUPOUY P, CUISSET T, DE BRUYNE B, et al. FFR: Concepts, applications and use in France 2010. Archv. Cardiovasc diseases. 2010; 103: 615-622
- 6 PIJLS NH, VAN SCHAARDENBURGH P, MANOHARAN P, BOERSMA E, BECH JW, VANT VEER M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5 year follow up of the DEFER study. J Am Coll Cardiol 2007; 49:2105-11.
- 7 LINDSTAEDT M, SPIECKER M, PERINGS C, LAWO T, YAZAR A, HOLLAND-LETZ T, et al. How good are experienced interventional cardiologist at predicting the functional significance of intermediate or equivocal Left main coronary artery stenoses. Int J cardiol 2007; 120: 254-61
- 8 HAMILOS M, MULLER O, CUISSET T, NTALIANIS A, CHLOUVERAKIS G, SARNO G, et al. Long term clinical outcomes after FFR guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenoses. Circulation 2009; 120:1505-12
- 9 KOO BK, KANG HJ, YOUN TJ, CHAE IH, CHOI DJ, KIM HS, et al. Physiologic assesment of jailed side branch lesions using FFR. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 633-7
- 10 KOO BK, PARK KW, KANG HJ, CHO YS, CHUNG WY, YOUN TJ, et al. Physiological evaluation of provisional side branch intervention strategy for bifurcation lesions using FFR. Eur Heart J 2008; 29: 726-32
- 11 DE BRUYNE B, PIJLS NH, BARTUNEK J, KULECKI K, BECH JW, DE WINTER W, et al FFR in patients with prior myocardial infarction. Circulation 2001; 104: 157-62
- 12 PIJLS NH, DE BRUYNE B, PEELS K, VAN DER VOORT PH, BONNIER HJ, BARTUNEK JKJ, et al. Measurement of FFR to assess the functional severity of coronary artery stenoses. N Engl J Med 1996; 334:1703-8



Vasculopatía post trasplante cardíaco

Luis Sepúlveda M.

Recibido el 22 de marzo 2011 / Aceptado el 25 de marzo 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 61 - 64

La Insuficiencia cardíaca avanzada mantiene, a pesar de tratamiento farmacológico y no farmacológico, la presencia de síntomas que limitan la actividad, disminuyen la calidad de vida, obligan a hospitalizaciones frecuentes por descompensación y reduce la sobrevida de los pacientes que la sufren. En casos seleccionados el trasplante cardíaco es la opción terapéutica con mejor resultado¹. A pesar de los avances en los fármacos inmunosupresores, el éxito a largo plazo del trasplante cardíaco es limitado debido al desarrollo de un tipo particular de enfermedad coronaria aterosclerótica, conocida como vasculopatía del injerto (VDI), que es la principal causa de fallo del injerto y muerte luego del primer año del trasplante². Es una forma de aterosclerosis acelerada de tipo concéntrico (más que excéntrica) y difuso (más que focal) de las arterias epicárdicas y transmurales del injerto. En etapas iniciales se observa proliferación intimal y en sus etapas tardías, estenosis luminal. Aunque la patogénesis exacta de la VDI se mantiene sin ser establecida, hay suficiente evidencia que muestra que mecanismos inmunológicos operan en un entorno de factores de riesgo no inmunológicos. Los eventos inmunológicos constituyen los estímulos iniciales, causando lesiones y disfunción endotelial, alteraciones de la permeabilidad endotelial, con la consiguiente hiperplasia miointimal y aumento de la síntesis de la matriz extracelular. La acumulación de lípidos en las arterias del injerto es importante, con atrapamiento de lipoproteínas en el tejido subendotelial, a través de interacciones con proteoglicanos. Habría una activación de células musculares lisas de la media vascular, las que migran a la íntima, proliferan, y elaboran citoquinas y proteínas de la matriz extracelular,

lo que resulta en una disminución del lumen vascular^{3,4}. Cabe hacer notar que la enfermedad coronaria transmitida por el donante no acelera la progresión de la vasculopatía ni altera la sobrevida a largo plazo⁵.

Presentación clínica

La incidencia de VDI varía de acuerdo con el método diagnóstico utilizado y fluctúa entre 10% y 60% el primer año (diagnóstico por coronariografía o por engrosamiento intimal en el ultrasonido intracoronario) hasta 42% a los 5 años (angiografía coronaria)². Debido a la denervación del corazón trasplantado, la VDI es clínicamente silenciosa, y la isquemia no suele ser evidente hasta que la enfermedad está muy avanzada. Habitualmente los pacientes no presentan angina de pecho, aunque en algunos pacientes puede demostrarse reinervación cardíaca y ellos pueden tener dolor torácico. La VDI puede presentarse como el hallazgo incidental de un infarto silente, como insuficiencia cardíaca por compromiso de la función sistólica o como muerte súbita. Esta forma de presentación tan particular obliga a los diferentes equipos de trasplante a implementar protocolos de evaluación en búsqueda de VDI, de forma invasiva o no.

Evaluación no invasiva

Debido a que la angiografía y la ecografía intravascular son pruebas invasivas, que representan aumento de los riesgos para los pacientes, las técnicas no invasivas han sido evaluadas, a pesar de que la isquemia mediante prue-

Correspondencia:

Dr. Luis Sepúlveda Morales
Clínica Alemana.
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
Luis.sepulveda.m@gmail.com



bas funcionales no suele producirse hasta que la enfermedad es avanzada.

Test De Esfuerzo: Pocos estudios han analizado el papel de la electrocardiografía de esfuerzo en el diagnóstico de la VDI por las limitantes del método en esta población: electrocardiograma basal anormal, incapacidad para alcanzar la frecuencia cardíaca máxima (denervación). Algunos estudios han mostrado una baja sensibilidad y especificidad para VDI, de 21% y 77%, respectivamente^{6,7}.

Ecocardiograma De Estrés: Varias técnicas ecocardiográficas han sido evaluadas para estudiar la presencia de VDI: de estrés con dobutamina, contrastada y la asociación con hiperemia inducida por Adenosina. La ecocardiografía de estrés con dobutamina es la técnica más frecuentemente utilizada para la evaluación de la motilidad y la función ventricular izquierda. Tiene una sensibilidad del 70% al 80% comparado con la coronariografía. Un eco dobutamina normal sugiere un buen valor predictivo negativo, en tanto que el deterioro de la motilidad se asocia con un incremento del riesgo de eventos (RR= 7.3)^{6,8}.

Cintigrama Miocárdico: Diferentes series, utilizando Talio con dipiridamol o ejercicio han descrito una sensibilidad de 21% a 58% y especificidad de 64% a 88% para diagnóstico de VDI. La presencia de grandes defectos reversibles se correlaciona con un aumento de la mortalidad cardíaca^{6,9}.

Tomografía Computada Coronaria: Varios estudios con pequeñas series de pacientes han presentado una sensibilidad de 83% a 86% y especificidad de 95% a 99% para VID. La mayor limitante para la tomografía coronaria es la elevada frecuencia cardíaca de los pacientes trasplantados, lo que puede disminuir la calidad del examen. Además, que el uso de medio de contraste puede inducir nefropatía. La angioTAC coronario, por el momento, no es recomendado como técnica para evaluar VDI^{6,10}.

Resonancia Nuclear Magnética Cardíaca: La angiografía coronaria por RNM ha mostrado una baja sensibilidad para VDI. Mejores resultados se observan al realizar evaluaciones de la reserva de perfusión miocárdica con Adenosina^{6,11}.

Evaluación invasiva

Coronariografía: La angiografía coronaria sigue siendo, a pesar de sus limitaciones, la herramienta más utilizada para el diagnóstico de VID, porque permite guiar la terapia, ayuda a determinar pronóstico y a predecir eventos adversos. Su principal problema es que el medio de contraste llena sólo la luz del vaso y no nos informa acerca de la estructura de la pared arterial.

La clasificación de Stanford describe las lesiones según su morfología, dividiéndolas en lesiones de tipo A, B1, B2, y C. La lesión Tipo A, estenosis focal, tubular, aislada o múltiple. Lesión de tipo B1 mantiene la normalidad del diámetro proximal y aparición brusca de estenosis difusa, concéntrica distal; tipo B2, reducción gradual concéntrica del diámetro vascular. Lesión tipo C vaso enfermo difusamente irregular, que ha perdido sus ramas y que termina abruptamente. De esta forma la angiografía detecta la presencia de vasculopatía en 10% a 20% de los pacientes trasplantados al año de seguimiento, y 50% a los 5 años. La presencia de estenosis angiográficamente significativa predice un mal pronóstico. En pacientes con al menos una estenosis focal de 40%, la sobrevida fue de 67% a 1 año, 44% a los 2 años, y 17% a los 5 años. Con enfermedad de 3 vasos la sobrevida disminuye a 13% a los 2 años^{12,13}.

Recientemente la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) recomendó una nueva nomenclatura para la enfermedad vascular del injerto que está descrita por el Dr. Torres en su artículo¹⁴. Lo importante es el hecho que esta clasificación predice un riesgo de muerte y retrasplante como resultado de VDI a 5 años de 7%, que se eleva a 50% en los pacientes con enfermedad severa. Enfermedad rápidamente progresiva, definida como la aparición de una lesión > 70% en un año predice un pronóstico aún peor⁶.

Ultrasonido Intravascular (IVUS): Esta técnica permite obtener una imagen transversal de alta resolución del lumen y de la pared vascular, lo que permite medir el grosor intimal y su composición. IVUS puede diagnosticar VDI en sitios aparentemente normales por angiografía, incrementando su incidencia a 75% al año (10% por angiografía). Según IVUS se considera VDI cuando el grosor de la íntima es > 0.3 mm o cuando la suma del grosor de la íntima más la media es > 0.5 mm.

La tasa de complicaciones por IVUS es baja, 1% a 3%, describiéndose espasmos transitorios, disección u oclusión del vaso. Las principales limitaciones de la técnica son el tamaño del dispositivo, que permite evaluar sólo los troncos principales; el costo y el prolongado análisis de post procedimiento⁶.

Torres et al.¹⁴ confirman la baja sensibilidad de la coronariografía v/s la coronariografía con IVUS en el diagnóstico de VDI. Encontraron una sensibilidad de 30.4% y una especificidad de 92.3% para coronariografía cualitativa y de 52.1% y 69.2% para la coronariografía cuantitativa, en ambos casos comparado con IVUS. Resultados en todo similares a los descritos previamente¹³.

A pesar de sus reconocidas ventajas en el diagnóstico de VDI, la ISHLT no recomienda la ecografía intravas-



cular como método de control rutinario de los pacientes trasplantados.

Tratamiento de la enfermedad vascular del injerto

Actualmente no existe una terapia claramente definida para el tratamiento de la VDI, pero algunas medidas pueden disminuir su incidencia y progresión. El control de los factores de riesgo cardiovascular es importante evitar el uso del tabaco, el manejo de la dislipidemia, en ocasiones provocada por la misma terapia anti rechazo. Las estatinas han demostrado beneficios debidos a propiedades inmunomoduladoras, no inmunológicos y antiinflamatorias, más allá de los efectos hipolipemiantes directos.

El tratamiento antihipertensivo puede ser efectuado con inhibidores de la enzima de conversión de la angioten-

sina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem.

Modificaciones de la terapia inmunosupresora: El uso de inmunosupresores como micofenolato o Inhibidores de la mTOR han demostrado disminuir la incidencia de VDI comparado con azatioprina. Si se diagnostica enfermedad vascular del injerto, se puede optar por cambios en la inmunosupresión e introducir inhibidores de la mTOR (sirolimus o everolimus) que han demostrado prevenir o enlentecer la progresión de la enfermedad vascular del injerto.

Si las lesiones coronarias son significativas y susceptibles de revascularización (lesiones focales) es posible efectuar revascularización percutánea con implante de stent o quirúrgica. En casos seleccionados el retrasplante cardíaco es la única alternativa terapéutica contra VDI¹⁵.

Referencias:

1. MEHRA MR, KOBASHIGAWA J, STARLING R, RUSSELL S, UBER PA, PARAMESHWAR J, et al Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1024-42.
2. STEHLIK J, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, AURORA P, CHRISTIE JD, KIRK R, et al (2010). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report—2010." *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29: 1089-1103.
3. RAHMANI M, CRUZ RP, GRANVILLE DJ, MCMANUS BM.. Allograft Vasculopathy Versus Atherosclerosis. *Circ Res*. 2006; 99:801-815.
4. TSUTSUI H, ZIADA KM, SCHOENHAGEN P, IYISOY A, MAGYAR WA, CROWE TD, et al. Lumen Loss in Transplant Coronary Artery Disease Is a Biphasic Process Involving Early Intimal Thickening and Late Constrictive Remodeling Results From a 5-Year Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2001; 104:653-657.
5. LI H, TANAKA K, ANZAI H, OESER B, LAI D, KOBASHIGAWA JA, et al. Influence of Pre-Existing Donor Atherosclerosis on the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy and Outcomes in Heart Transplant Recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2470-2476
6. MEHRA MR, CRESPO-LEIRO MG, DIPCHAND A, ENSMINGER SM, HIEMANN NE, KOBASHIGAWA JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:717-727.
7. SMART FW, BALLANTYNE CM, COCANOUGH B, FARMER JA, SEKELA ME, NOON GP, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol*. 1991; 67:243.
8. SPES CH, KLAUSS V, MUDRA H, SCHNAACK SD, TAMMEN AR, RIEBER J, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echo-cardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation*. 1999; 100:509-515.
9. CARLSEN J, TOFT JC, MORTENSEN SA, ARENDRUP H, ALDERSHILE J, HESSE B. Myocardial perfusion scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19:873-878.
10. ROMEO G, HOUYEL L, ANGEL CY, BRENOT P, RIOU JY, PAUL JF. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1826-1831.
11. CAUS T, KOBER F, MARIN P, MOULY-BANDINI A, QUILICI J, MÉTRAS D, et al. Non-invasive diagnostic of cardiac allograft vasculopathy by 31P magnetic resonance



- chemical shift imaging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 45–49.
12. GAO SZ, ALDERMAN EL, SCHROEDER JS, SILVERMAN JF, HUNT SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:334-40.
 13. COSTANZO MR, NAFTEL DC, PRITZKER MR, HEILMAN JK 3RD, BOEHMER JP, BROZENA SC, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: A multi-institutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744-53.
 14. TORRES H, ANINAT M, BECERRA L, MERELLO L, RAMOS S, MORA A, et al. comparación de angiografía coronaria con el ultrasonido intracoronario como gold standard en el diagnóstico de vasculopatía post trasplante cardíaco. *Rev Chil Cardiol* 2011; 30: 47 - 51.
 15. MEHRA M. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *AM J Transplant* 2006; 6: 1248-56



Seudoaneurismas iatrogénicos de arteria femoral: factores de riesgo, prevención y opciones terapéuticas.

Luis Meneses

Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 10 de marzo de 2011 / Aceptado el 15 de marzo 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 65 - 70

Resumen:

Los Seudoaneurismas (SA) iatrogénicos de la arteria femoral, se han vuelto más frecuentes debido al aumento en la complejidad de los procedimientos que requieren introductores cada vez de mayor diámetro, asociado a terapias anticoagulantes y/o antiagregantes de largo plazo. El tratamiento estándar de este tipo de lesiones fue por mucho tiempo la cirugía, sin embargo, han aparecido nuevas opciones menos invasivas, como el seguimiento activo, la compresión guiada bajo ultrasonido o la inyec-

ción de trombina bajo visión ecográfica. Asimismo, se han estudiado cuales son los factores –ya sea asociados a los pacientes o a las técnicas de punción o hemostasia-, que aumentan las posibilidades de desarrollar SA. Esto ha permitido el desarrollo de dispositivos de tipo “sello arterial” como elementos preventivos.

El presente trabajo tiene por objetivo revisar los factores de riesgo asociados al desarrollo de SA, las medidas de prevención –incluido el uso de “sellos arteriales en ciertos pacientes- , así como las opciones terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de pacientes con este tipo de lesiones.

Correspondencia:

Dr. Luis Meneses
Marcoleta #367
Santiago
lmeneseq@puc.cl



Introducción:

Un seudoaneurisma (SA) corresponde a un sangrado continuo desde la arteria femoral puncionada debido a una falla en la hemostasia. Este sangrado se produce al tejido subcutáneo adyacente donde se genera una pseudo-cápsula de tejido fibroso, determinando un flujo de entrada y otro de salida al seudoaneurisma, de allí su nombre ya que no posee una pared arterial verdadera¹. En términos globales la incidencia de SA iatrogénico ha sido reportada entre un 0,05 y un 4%, sin embargo, ésta puede aumentar hasta un 16% en la medida que se han desarrollado procedimientos más complejos, que requieren accesos cada vez de mayor diámetro y terapia anticoagulante y antiagregante agresivas y de largo plazo²⁻³.

Existen factores de riesgo que aumentan las posibilidades de desarrollarlos, tales como: hipertensión arterial, género femenino, coagulopatía, aterosclerosis importante de la arteria femoral común, región inguinal “hostil” (cicatrices, punciones repetidas, presencia de material protésico), bifurcación alta de la arteria femoral, obesidad, cadera rígida, edad avanzada, eritema cutáneo, intertrigo, tratamiento anticoagulante, antiagregante o fibrinolítico⁴.

Diagnóstico Clínico:

El cuadro clínico es bastante característico. Existe el antecedente de la realización de un procedimiento endovascular. Habitualmente el paciente debuta con una masa pulsátil, con frémito a la palpación y “soplo” a la auscultación. Es dolorosa y de rápido desarrollo. Sin embargo, ha sido reportada también la existencia de SA “sub-clínicos” que pueden resolver espontáneamente⁵.

El riesgo de dejar sin tratamiento un SA de la arteria femoral incluye la rotura, la necrosis de la piel adyacente, embolia distal, y síntomas neurológicos debido a compresión local. Existen algunos signos que sugieren la posibilidad de cierre espontáneo como la existencia de baja velocidad de flujo en el estudio Doppler y el tamaño pequeño⁶.

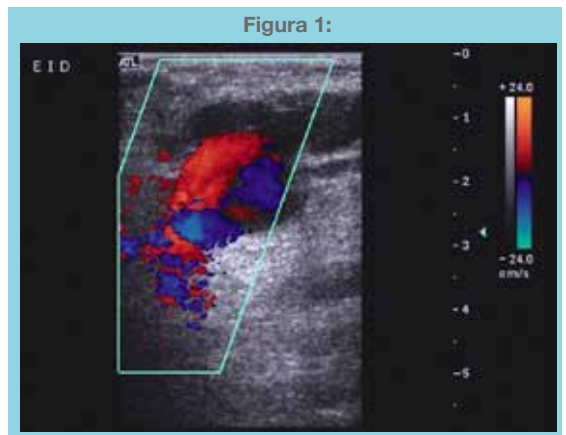
Se han descrito rangos de tiempo muy variable entre el procedimiento endovascular, el diagnóstico y tratamiento del SA de entre 1 día y tres semanas, sin que se afecten los resultados⁷.

Diagnóstico por imagen: Ultrasonido Doppler

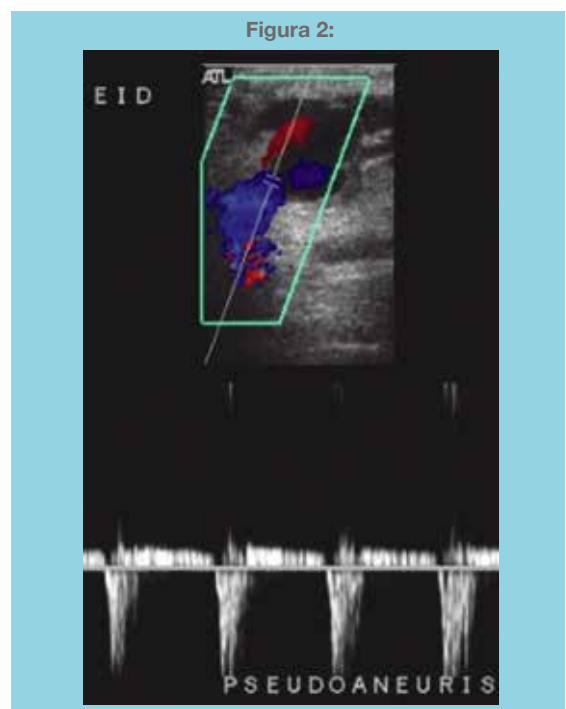
El diagnóstico por imagen del SA se basa en la siguiente combinación de hallazgos al ultrasonido: a) Saco hipoecogénico adyacente a arteria afectada; b) Flujo en “espiral” (“signo del Ying-Yang”, Figura 1) en ecografía Doppler

color, éste se produce por la entrada y salida de sangre al saco formado por la pseudo-cápsula fibrosa, c) Curva Doppler de “entrada y salida de alta resistencia” al estudiar el cuello SA (Figura 2)¹⁰ Este hallazgo es muy relevante ya que permite descartar la existencia de una fístula arterio-venosa (FAV) asociada al SA. En caso de existir una FAV el flujo en el cuello será de baja resistencia. La presencia de FAV contraindica la inyección de trombina⁷.

Otros elementos a evaluar al momento del diagnóstico es la morfología del SA. La técnica de tratamiento varía de acuerdo a la cantidad de lóbulos presentes en la lesión⁷.



Seudoaneurisma con signo de Ying-Yang, determinado por la señal color Doppler de entrada (rojo en este caso) y de salida (azul en este caso).



Estudio con curva Doppler de alta resistencia a nivel del cuello lo que descarta la existencia de una fístula arterio-venosa.



Diagnóstico Diferencial:

Existen algunas condiciones que clínicamente pueden confundirse con un seudo aneurisma y deben tenerse en consideración al momento de realizar el estudio ecográfico diagnóstico. Entre estos elementos debemos considerar ⁸:

- Linfonodos y adenopatías.
- Fístula arterio venosa.
- Hematoma
- Absceso
- Linfocele
- Trombosis venosa profunda
- Hernia femoral

Opciones terapéuticas:

En 2009 fue publicado un meta-análisis ⁹ acerca del efecto de la compresión y la inyección de trombina guiada por ultrasonido, comparadas con la cirugía como tratamiento del SA iatrogénico de la arteria femoral común. Éste concluyó que la evidencia de alto nivel era escasa al respecto. Sólo logró identificar trabajos randomizados comparando compresión ciega versus compresión guiada bajo ecografía y compresión guiada bajo ecografía versus inyección de trombina guiada por ultrasonido, sin encontrar estudios que incluyeran la cirugía dentro de las opciones de randomización. Los autores concluyen que la evidencia es limitada pero que parece ser adecuado utilizar la inyección de trombina como terapia de elección en pacientes correctamente seleccionados.

En nuestra opinión no existe una opción de tratamiento única para todos los SAs siendo necesaria seleccionar la terapia más adecuada para cada caso en particular.

A continuación detallaremos las opciones terapéuticas más frecuentemente utilizadas en el manejo de éste tipo de lesiones:

1) Manejo conservador

Los SAs pequeños pueden tener un curso benigno llegando incluso a ocluirse espontáneamente. Por éste motivo, SAs pequeños con escaso flujo o parcialmente trombosados a la ecografía Doppler pueden ser simplemente seguidos con estudios ecográficos seriados reservando otros procedimientos para aquellos que no se resuelvan o progresen en el seguimiento ¹⁰.

Kent et al., demostraron que aquellas lesiones menores a 1,8 cm habitualmente se trombosaban espontáneamente sin necesidad de ningún procedimiento extra ¹⁰ en un promedio aproximado de 22 días. Por otra parte Toursarkissian

et al. ¹¹, reportaron que SAs de hasta 3 cm podían resolver de manera espontánea, sin embargo, en este grupo no se incluyó a pacientes que requería terapia anticoagulante de larga duración, ya que eran tratados de manera quirúrgica, lo que determina un sesgo significativo en la selección.

En general, las recomendaciones sugieren evitar el tratamiento conservador en pacientes con alguna de las siguientes condiciones: lesiones de gran tamaño, necesidad de anticoagulación o antiagregación agresiva y que no es posible suspender, expansión del SA durante el seguimiento, dolor, infección (aneurisma micótico), isquemia distal, preferencia del paciente, imposibilidad de realizar un seguimiento adecuado o infección de la región inguinal.

2) Cirugía

La cirugía fue considerada la terapia de elección en el manejo de los SAs hasta el año 1991 en que aparecieron los primeros reportes utilizando la compresión guiada por ecografía con el objetivo de trombosar el saco aneurismático ¹².

El éxito de la reparación quirúrgica es cercana al 100%, sin embargo, la morbilidad puede alcanzar el 25% con una mortalidad de hasta 3%, esto se debe a que frecuentemente son pacientes con co-morbilidades significativas que en definitiva fueron las causantes del procedimiento inicial, asimismo la existencia de hematomas y la intervención previa predispone a cicatrización inadecuada o infección de la herida operatoria.

Nuestra recomendación es reservar la cirugía para pacientes fuera de criterios para manejo conservador y en que existe contraindicación o falla en la inyección de trombina guiada bajo ultrasonido. En el caso particular de la existencia de FAV asociada al SA puede plantearse la posibilidad de utilizar un stent cubierto para reparar la lesión en pacientes añosos, con factores de riesgo quirúrgico importantes o con una expectativa de vida limitada. En el resto de los casos especialmente en pacientes jóvenes, la cirugía aparece como una opción más adecuada.

3) Compresión guiada por ultrasonido.

Fellmeth et al., reportó la compresión dirigida por ecografía ¹² como alternativa para el tratamiento de los SAs iatrogénicos postergando a la cirugía como alternativa en caso de falla. Este procedimiento puede ser bastante molesto y doloroso por lo que en muchas ocasiones se requiere sedación además de demandar mucho tiempo. Asimismo, la tasa de falla es muy alta, cercana al 30-40% en pacientes anticoagulados ¹³.

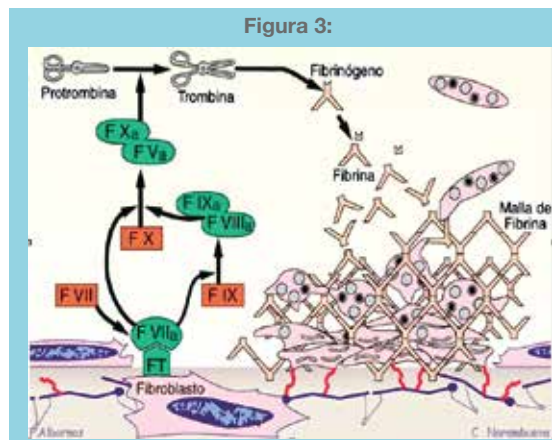


Consideramos la compresión como una alternativa previa a la cirugía en caso que no exista el recurso técnico de la inyección guiada por ultrasonido.

4) Inyección de trombina:

La trombina es una enzima que ayuda en la conversión del fibrinógeno a fibrina dentro de la cascada de la coagulación, en sus etapas finales (figura 3). Es por éste motivo que logra evitar el efecto de anticoagulantes como la heparina y la cumadina y estimula mediante su actividad enzimática la formación de coágulo de fibrina en el sitio donde es inyectada al facilitar la conversión de fibrinógeno en fibrina.

El primer reporte acerca del uso de la inyección guiada por ultrasonido de trombina en un SA fue en el año 1986 por Cope and Zeit¹⁴.



En la cascada de la coagulación la trombina actual en las fases terminales lo que asegura su efectividad incluso en pacientes con anticoagulación cuyo efecto es en etapas previas (Gentileza Dr. Diego Mezzano)

Simplemente, consiste en posicionar una aguja fina en el saco del SA guiándose con ultrasonido, inyectar trombina y estimular la formación de trombo en el interior de la lesión. Es un procedimiento que no requiere preparación ni sedación especial y es mínimamente invasivo¹⁵. Tampoco requiere interrumpir tratamientos anticoagulantes o antiagregantes.

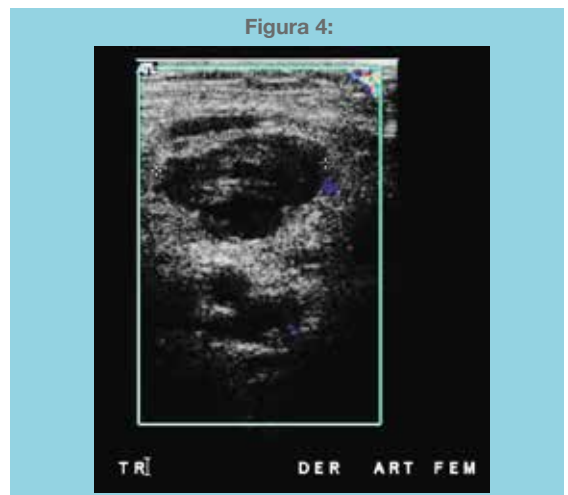
Las formas de trombina más frecuentemente usadas son la humana y la bovina. Esta última, tiene más posibilidades de generar reacciones alérgicas, que es la complicación más frecuente al utilizar la inyección de trombina como terapia de SA¹⁶. Otra opción es la utilización de trombina autóloga, es decir, mediante una muestra de sangre del propio paciente se extrae la trombina necesaria a través de un

proceso que puede ser más económico que la compra de kit de trombina humana o bovina comercial¹⁷.

Consideramos que la inyección debe realizarse lo más cercana posible al cuello del SA, posicionándose en el flujo de entrada y evitando obviamente la inyección en la arteria nativa. La inyección se realiza con aguja de 19 a 25 G utilizando una jeringa de 1 ml de tuberculina.

La dosis reportadas de trombina utilizada varía de 20 a 1000 UI¹⁸, en nuestra experiencia con dosis entre 150 y 300 UI de trombina se logra una adecuada resolución en la mayoría de los casos.

El éxito del procedimiento ha sido reportado entre un 90-100% (figura 4)¹⁹. La recurrencia alcanza hasta un 6% (19), y si esto ocurre, es posible realizar una nueva inyección u optar por el tratamiento quirúrgico de acuerdo a cada caso en particular. El principal factor asociado a la falla o recurrencia luego de la inyección de trombina es el tamaño y morfología del daño en la pared, en aquellas en que el defecto es de mayor tamaño o es similar a una laceración, la probabilidad de éxito es mucho menor.



Seudoaneurisma con trombosis completa luego de inyección de trombina. Como se puede apreciar existe material ecogénico que corresponde al trombo formado además de no existir señal de flujo en Doppler color.

El riesgo de complicaciones trombóticas o embólicas es muy bajo y es más bien teórico debido a que la trombina rápidamente es afectada por el efecto de la antitrombina cuando existe paso de la sustancia inyectada al torrente sanguíneo, por lo que el efecto desaparece en segundos. De hecho, el meta-análisis publicado⁹ no reportó ninguna complicación de este tipo en el grupo de pacientes tratados con inyección de trombina.

Si bien la experiencia aún es limitada, ya se han publicado una serie de reportes de uso exitoso de esta técnica en



SA en otros territorios como en arteria temporal, subclavia, tibial, braquial y radial. Este último es de gran relevancia considerando que es un tipo de acceso vascular que se utiliza en procedimientos endovasculares en forma cada vez más frecuente²⁰.

Medidas de prevención:

Existen trabajos que han demostrado que la punción de la arteria femoral superficial o profunda, en vez de la común para la realización de procedimientos endovasculares, es un factor de riesgo para el desarrollo de SA, por lo que evitar esto es la recomendación²¹.

Por otra parte, la técnica en el retiro de los introductores es muy importante. La manera clásica fue descrita por el Dr. Sven Seldinger en 1950 y consiste en la compresión manual que debe durar 10 o más minutos, con reposo absoluto luego del retiro durante al menos 6 horas²².

Compresiones de menos de 10 minutos han demostrado aumentar el riesgo del desarrollo de Seudo aneurismas²³.

Los dispositivos de compresión mecánica y sellos arteriales han aparecido como alternativa para disminuir el riesgo del desarrollo de complicaciones locales, sin embargo, usados en población no seleccionada, si bien

posibilitan una deambulación precoz, lo que mejora la satisfacción del paciente frente al procedimiento, no han demostrado alterar la incidencia de complicaciones locales²⁴ comparado con grupos manejados de manera habitual. El uso de este tipo de dispositivos debe reservarse para situaciones específicas y no aplicarse de manera indiscriminada a población no seleccionada.

Conclusión:

El manejo de los SAs iatrogénicos de la arteria femoral debe iniciar mediante la prevención, esforzándose en una adecuada técnica de punción y hemostasia, reservando los dispositivos de cierre arterial para casos seleccionados.

Una vez constituida la lesión, en los pacientes sin factores de riesgo y con sacos menores de 1,8 cm, es posible plantear observación seriada con ecografía Doppler. En aquellos en que no es posible plantear manejo conservador la terapia de elección, debiese ser la inyección de trombina dejando la compresión guiada con ultrasonido cuando no exista el recurso técnico. La cirugía aún tiene su uso en los casos refractarios a las terapias guiadas por ecografía o cuando exista asociada fístula arteriovenosa.

Referencias:

1. OLSEN DM, RODRIGUEZ JA, VRANIC M, RAMAIAH V, RAVI R, DIETHRICH EB, et al. A prospective study of ultrasound injection of femoral pseudoaneurysm: a trend toward minimal medication. *J Vasc Surg* 2002; 36: 779-82.
2. KRESOWIK TF, KHOURY MD, MILLER BV, WINNIFORD MD, SHAMMA AR, SHARP WJ, et al. A prospective study of the incidence and natural history of femoral vascular complications after transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg* 1991; 13: 328-36.
3. MESSINA LM, BROTHERS TE, WAKEFIELD TW, ZELENOCK GB, LINDENAUER SM, GREENFIELD LJ, et al. Clinical characteristics and surgical Management of vascular complications in patients undergoing cardiac catheterization: interventional versus diagnostic procedures. *J Vasc Surg* 1991; 13: 593-600.
4. MULLER DWM, SHAMIR KJ, ELLIS SG, TOPOL EJ. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary intervention procedures. *Am J Cardiol* 1992; 69: 63-68.
5. TOURSARKISSIAN B, ALLEN BT, PETRINEC D, THOMPSON RW, RUBIN BG, REILLY JM, et al. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae. *J Vasc Surg* 1997; 25: 803-8.
6. MALEUX G, HENDRICKX S, VANINBROUKX J, LACROIX H, THIJS M, DESMET W, et al. Percutaneous injection of human thrombin to treat iatrogenic femoral pseudoaneurysms: short and midterm ultrasound follow-up. *Eur Radiol* 2003; 13: 209-12.
7. OLSEN D, RODRÍGUEZ J, VRANIC M, RAMAIAH V, RAVI R, DIETHRICH E. A prospective study of ultrasound scan-guided thrombin injection of femoral pseudoaneurysm: A trend toward minimal medication. *J Vasc Surg* 2002; 36: 779-82.
8. MIDDLETON WD, DAYSAM A, TEEFFEY S. Diagnosis and treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms. *Ultrasound Q* 2005; 21: 3-17.
9. TISI PV, CALLAM MJ. Treatment for femoral pseudoaneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD004981.



10. KENT KC, MCARDLE CR, KENNEDY B, BAIM DS, ANNINOS E, SKILLMAN JJ. A prospective study of the clinical outcome of femoral pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas induced by arterial puncture. *J Vasc Surg* 1993; 17: 125–33.
11. TOURSARKISSIAN B, ALLEN BT, PETRINEC D, RUBIN BG, REILLY JM, ANDERSON CB, et al. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae. *J Vasc Surg* 1997; 25: 803–809
12. FELLMETH BD, ROBERTS AC, BOOKSTEIN JJ, FREISCHLAG JA, FORSYTHE JR, BUCKNER NK, et al. Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with ultrasound guided compression. *Radiology* 1991; 178: 671–5.
13. EISENBERG L, PAULSON EK, KLIEWER MA, HUDSON MP, DELONG DM, CAROLL BA. Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1567–1573
14. COPE C, ZEIT R. Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147: 383–7.
15. SULTAN S, NICHOLLS S, MADHAVAN P, COLGAN MP, MOORE D, SHANIK DG. Ultrasound guided human thrombin injection. A new modality in the management of femoral artery pseudoaneurysms *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 542–5.
16. TSETIS D. Endovascular Treatment of Complications of Femoral Arterial Access. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:457–468
17. QUARMBY JW, ENGELKE C, CHITOLIE A, MORGAN RA, BELLI AM. Autologous thrombin for treatment of pseudoaneurysms. *Lancet* 2002; 359:946–947
18. HANSON JM, ATRI M, POWER N. Ultrasound-guided thrombin injection of iatrogenic Groin pseudoaneurysm: Doppler features and technical tips *Br J Radiol* 2008; 81: 154–163.
19. OLSEN DM, RODRIGUEZ JA, VRANIC M, RAMAIAH V, RAVI R, DIETHRICH EB. A prospective study of ultrasound scan-guided thrombin injection of femoral pseudoaneurysm: a trend toward minimal medication. *Journal of Vascular Surgery* 2002; 36: 779–82.
20. KANG SS, LABROPOULOS N, MANSOUR A, MICHELINI M, FILLIUNG D, BAUBLY MP, et al. Expanded indications for ultrasound-guided thrombin injection of pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31: 289–98.
21. ALTIN RS, FLICKER S, NAIDECH HJ. Pseudoaneurysm and arteriovenous fistula after femoral artery catheterization: asociación with low femoral punctures. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 629–63
22. TAGNEY J, LACKIE D. Bed-rest post femoral arterial sheath removal: What is safe practice? A clinical audit. *Nurs Crit Care* 2005; 10: 167–173
23. THORÉ V, BERDER V, HOUPLON P, PREISS JP, SELTON-SUTY C, JUILLIÈRE Y. Role of manual compression time and bed rest duration on the occurrence of femoral bleeding complications after sheath retrieval following 4Fr left sided cardiac catheterization. *J Interv Cardiol* 2001; 14: 7– 10
24. KORENY M, RIEDMULLER E, NIKFARDJAM M, SIOSTRZONEK P, MÜLLNER M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 350–357.



Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) en Miocardiopatías

Ricardo Baeza, Álvaro Huete

Recibido el 8 de marzo de 2011 / Aceptado 15 de marzo de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 71

La no compactación del VI (VINC) es una patología estructural congénita que se produce por la detención del proceso normal de coalescencia de las trabéculas durante la embriogénesis.

Este proceso de "compactación" ocurre normalmente desde la base hacia el ápex del ventrículo y desde el septum hacia la cara lateral.

Desde el punto de vista imagenológico, una relación entre la zona no compactada y la compactada $>2:1$, y la presencia de profundos recesos inter-trabeculares, son criterios diagnósticos.

El VINC es una entidad de reciente reconocimiento, cuyo diagnóstico ha ido en aumento con el desarrollo de técnicas de imagen de alta resolución espacial, siendo por tanto su real incidencia desconocida.

En algunos pacientes, el VINC progresaría a un estado de dilatación y disfunción ventricular, denominándose miocardiopatía no compactada (MCNC).

Es importante diferenciar estas dos entidades (VINC y MCNC) ya que no es infrecuente encontrar en pacientes sanos con función ventricular conservada pequeñas áreas de no compactación.

El pronóstico de los pacientes con MCNC es reservado, siendo la falla cardíaca, las arritmias malignas y la trombosis, complicaciones frecuentes.

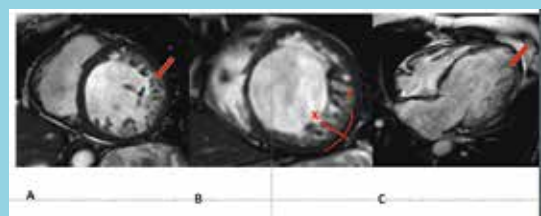
Aunque la Ecocardiografía suele ser la primera herramienta en la sospecha del diagnóstico, la RMC, por su alta resolución espacial es capaz de ofrecer una mejor diferenciación entre las capas compactadas y no compactadas, facilitando así el diagnóstico de esta entidad (Fig.1).

Ha sido demostrado en estudios funcionales la disminución de la reserva coronaria en las zonas de trabeculación, y además, estudios patológicos han demostrado la presencia de fibrosis y necrosis, tanto en las zonas compactadas como no compactadas.

Lo anterior explicaría la captación de Gadolinio en los estudios de realce tardío (viabilidad). La extensión de las zonas de realce ha sido postulada como un marcador de la severidad de la MCNC (Fig. 2).

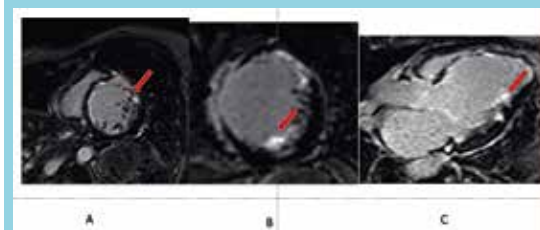
Es importante recalcar la utilidad de la RMC en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca cuya etiología no está clara, dado el potencial de análisis morfológico y funcional.

Figura 1: Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) en paciente con diagnóstico de miocardiopatía dilatada de origen incierto, con estudio coronario normal



En (A), imagen de cine en eje corto nivel medio y en (B) a nivel apical. En (C), imagen en 4 cámaras. Se observa un VI dilatado con presencia de trabéculas prominentes (flechas) y una delgada zona de miocardio compactada. Con una relación entre ambas (X/Y), $>2/1$. Este hallazgo confirma el diagnóstico de miocardiopatía no compactada.

Figura 2: Imágenes obtenidas en secuencia de viabilidad tras la inyección de Gadolinio



Se pueden observar en ejes cortos (A y B) y en eje de 3 cámaras (C). En todas las imágenes se observan focos de captación del contraste (flechas) siguiendo un patrón isquémico, lo cual es característico de necrosis miocárdica.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Baeza.
Departamento Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile.
rgbaeza@yahoo.com



Mesotelioma primario del pericardio

Julio Díaz-Pérez *+, Lucero Quiroga *, Carlos Rangel *, Anderson Remolina *, Gabriel Hurtado-Gómez

* Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica, de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

+ Universidad de Santander UDES, Bucaramanga Colombia

Recibido 22 noviembre de 2010 / Aceptado 15 de diciembre 2010

Rev Chil Cardiol 2011; 30 : 72 - 75

Resumen:

Introducción: El mesotelioma primario de pericardio (MPP) es una neoplasia extremadamente rara, que se origina de las células mesoteliales del pericardio. Esta neoplasia tiene la capacidad de invadir estructuras adyacentes y de originar metástasis a distancia; sin embargo, por su localización, generalmente es mortal en forma precoz. Hasta el momento se han informado alrededor de 200 casos en el mundo.

Objetivo: Describir un caso de MPP diagnosticado por autopsia y realizar una discusión de este tema.

Caso clínico: Mujer de 56 años de edad, quien ingresa por anorexia, pérdida de peso, disfagia y disnea de un año de evolución, posteriormente se acompaña de masa cervical supraclavicular derecha. Además, se

evidenció esfuerzo respiratorio. La radiografía y TAC de tórax documentaron aumento mediastinal, y derrame pleural y pericárdico. El estudio citológico del aspirado con aguja fina de la masa cervical y la citología de líquido pleural, fueron compatibles con neoplasia maligna. La paciente presentó deterioro progresivo y muerte. Se realizó autopsia donde se encontró corazón encarcelado totalmente por neoplasia multinodular, con múltiples áreas de necrosis. El estudio histopatológico documentó un MPP.

Conclusión: El MPP es una neoplasia poco frecuente, la cual es generalmente fatal debido a la sensibilidad de los órganos que compromete. Por este motivo, este tumor es generalmente diagnosticado en autopsia, posterior a una muerte desencadenada, en la mayoría de los casos, por taponamiento cardíaco.

Correspondencia:

Julio Díaz-Pérez,
Departamento de Patología, Universidad de Santander
Bucaramanga, Colombia.
patologia@udes.edu.co



Primary pericardium mesothelioma

Background:

Primary pericardial mesothelioma (PPM) is an extremely rare neoplasm originated from pericardium mesothelial cells. This tumor has the ability to invade adjacent structures and cause distant metastases, but its location, is usually fatal early. About 200 cases are worldwide reported.

Aim: A case of PPM diagnosed by autopsy is presented.

Case report: 56-years-old Female, who was admitted for anorexia, weight loss, dysphagia, and dyspnea of one year of evolution, later accompanied by right supraclavicular neck mass. Was evident respiratory effort. The chest radiograph and CT scan documented increased mediastinal space and pleural and pericardial

effusion. The cytological analyses of the fine needle aspiration of neck mass and pleural fluid were compatible with malignancy. The patient had progressive deterioration and death. Autopsy was performed which was found completely incarcerated heart by a multinodular tumor with multiple areas of necrosis. The histopathological study show a PPM.

Conclusion: PPM is a rare malignancy, which is usually fatal because of the sensitivity of organs compromised. Therefore, this tumor is usually diagnosed at autopsy after death, in most cases secondary to cardiac tamponade.

Keys Words: Mesothelioma, Pericardium, Autopsy (Source: MeSH).

Introducción

El mesotelioma maligno primario de pericardio (MPP) es una neoplasia que se origina de las células mesoteliales o submesoteliales¹. Este tumor suele limitarse al pericardio, sin embargo tiene la capacidad de invadir estructuras adyacentes y originar metástasis a distancia^{1,2}. El MPP es una neoplasia rara (4% de todos los tumores cardíacos y pericárdicos, y 1% de los mesoteliomas)^{1,3}, del cual se han informado alrededor de 200 casos en la literatura, con un 25% de diagnósticos antemortem^{2,4}. A pesar que el mesotelioma pleural y peritoneal tiene una relación establecida con la exposición previa al asbesto, aun no se ha establecido dicha relación con el MPP. Sin embargo, hay estudios que sugieren la presencia de otros carcinógenos como el Virus del Simiano 40, el cual se ha encontrado en un 80% de los MPP en los Estados Unidos y Europa^{4,5,6}. Se describe un caso de MPP diagnosticado en autopsia.

Caso clínico

Mujer de 56 años de edad, con anorexia, pérdida de peso, disfagia progresiva y disnea de un año de evolución, posteriormente acompañada de masa supraclavicular derecha. Tiene antecedentes de Diabetes Mellitus tipo II, síndrome anémico crónico, tabaquismo, exposición al humo de leña, y 14 gestaciones e igual número de partos. La paciente ingresó en malas condiciones generales, emaciada, con palidez mucocutánea, FC 100 LPM, FR 30 RPM, TA 82/48 mmHg y temperatura de 37,2°C; en cuello se encontró masa supraclavicular derecha multinodular dura, de 12x10x6 cm, acompañada de adenopatías bilaterales

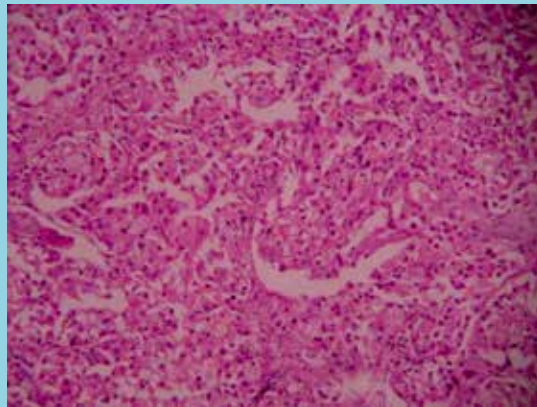
además de ingurgitación yugular. El tórax se observó simétrico, con esfuerzo respiratorio e hipoventilación bibasal, los ruidos cardíacos se encontraron rítmicos y velados. El abdomen fue blando, no doloroso, con ligera hepatomegalia. En la radiografía y Tomografía Axial Computarizada de tórax se observó ensanchamiento mediastinal, derrame pleural bilateral y derrame pericárdico. El estudio citológico del aspirado con aguja fina de la masa cervical y la citología de líquido pleural fueron compatibles con neoplasia maligna. La paciente presenta deterioro progresivo, apnea, paro cardiorrespiratorio y muerte.

En la autopsia se observó: pulmones con enfisema y antracosis, ganglios linfáticos parahiliares con infiltración metastásica; corazón disminuido de tamaño, recubierto totalmente por masa tumoral multinodular, blanquecina, con múltiples áreas de necrosis, adherida a pared torácica, pulmones, y grandes vasos a los cuales rodeaba totalmente; no se encontraron metástasis a distancia. En el estudio histopatológico se evidenció una neoplasia maligna compuesta por células intermedias de núcleos pleomorfos, irregulares, con prominentes nucléolos, de apariencia epitelioide las cuales se distribuían formando nidos y papilas. Estas células fueron positivas para calretinina, CK5/6 y trombomodulina, y mostraron negatividad para Ber-EP4, CEA, CD15, CD117, alfa feto proteína, desmina y CD45. Con los anteriores datos se realizó el diagnóstico de MPP.

Discusión

El MPP presenta tres tipos histológicos: epitelial, sarcomatoide y mixto. El más común es el patrón mixto (75%)². La presentación clínica de este tumor es inespecífica

Figura 1.



En el estudio histopatológico se observaron múltiples nidos de células tumorales de apariencia epitelióide, altamente pleomorfas, con frecuentes mitosis atípicas, que infiltraban un estroma congestionado y hemorrágico.

Figura 2.



Se observa la presencia de gran masa tumoral blanco amarillenta que recubre por completo el corazón en forma de coraza multinodular, la cual era de consistencia elástica y presentaba zonas de necrosis y hemorragia.

y de inicio insidioso¹. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas son pericarditis constrictiva, efusión pericárdica, taponamiento cardíaco y falla cardíaca⁷. La extensión los vasos carotídeos y las arterias coronarias epicárdicas pueden causar isquemia cerebral e infarto de miocardio, mientras que la compresión de los vasos mediastinales se manifiesta con síndrome de vena cava superior⁸. Las metástasis son poco frecuentes y los sitios reportados en orden de frecuencia son: ganglios linfáticos mediastinales, pleura, pulmón, cerebro e hígado^{7,8}.

La ecocardiografía, TAC y resonancia nuclear magnética, permiten una buena aproximación diagnóstica. La ecocardiografía detecta efusión pericárdica, pero usualmente no es posible delinear la masa⁹. La TAC determina el punto de origen del tumor, extensión del mismo, engrosamiento del pericardio, y el compromiso de estructuras mediastinales. La RNM es la modalidad diagnóstica de elección,

debido a que proporciona información de la localización y extensión, útil para definir su resecabilidad. En la radiografía de tórax se observa cardiomegalia debida por efusión pericárdica o masa tumoral^{9,10,11}. Para definir un MPP es necesario demostrar que éste no tenga relación con la superficie pleural y que no exista tumor primario en otra localización, con excepción de metástasis^{11,12}.

El mesotelioma de pericardio se diagnostica por histopatología después de cirugía o autopsia¹². Es positivo para CK5/6, calretinina, WT1, mesotelina, D2-40, vimentina y trombomodulina y es negativo para PAS diastasa, antígeno carcinoembrionario, TTF1, Leu-M1, CD15, B72.3, Ber-EP4, MOC-31, Antígeno de grupo sanguíneo ABH, Lewis-Y y Lewis-X^{13,14,15}. El diagnóstico diferencial incluye sarcoma sinovial del corazón o pericardio, angiosarcoma epitelióide, adenocarcinoma, y tumor fibroso solitario del pericardio¹⁶.



Referencias:

1. KAINUMA S, MASAI T, YAMAUCHI T, TAKEDA K, ITO H, SAWA Y. Primary malignant pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 14:396-8.
2. SANTOS C, MONTESINOS J, CASTAÑER E, SOLE JM, BAGAR. Primary pericardial mesothelioma. *Lung Cancer.* 2008; 60:291-3.
3. LUK A, AHN E, VAIDEESWAR P, BUTANY JW. Pericardial tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2008; 25:47-53.
4. HASSAN R, ALEXANDER R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005; 19:1067-87.
5. ANTMAN K, HASSAN R, EISNER M, RIES LA, EDWARDS BK. Update on malignant mesothelioma. *Oncology (Williston Park).* 2005; 19:1301-9.
6. RIZZO P, BOCCHETTA M, POWERS A, FODDIS R, STEKALA E, PASS HI, et al. SV40 and the pathogenesis of mesothelioma. *Semin Cancer Biol.* 2001; 11:63-71.
7. ERYILMAZ S, SIRLAK M, INAN MB, ERDEN E, EREN NT, CORAPÇIOĞLU T, et al. Primary pericardial mesothelioma. *Cardiovasc Pathol.* 2001; 10:147-9.
8. LAGROTTERIA DD, TSANG B, ELAVATHIL LJ, TOMLINSON CW. A case of primary malignant pericardial mesothelioma. *Can J Cardiol.* 2005; 21:185-7.
9. SHAH DP, WONG T, ROESCH D, SPENCER KT, LANG RM. Echocardiographic diagnosis of malignant mesothelioma involving the pericardium. *Echocardiography.* 2005; 22:538-9.
10. GREBENC ML, ROSADO DE CHRISTENSON ML, BURKE AP, GREEN CE, GALVIN JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000; 20:1073-103.
11. KOBAYASHI Y, MURAKAMI R, OGURA J, YAMAMOTO K, ICHIKAWA T, NAGASAWA K, et al. Primary pericardial mesothelioma: a case report. *Eur Radiol.* 2001; 11:2258-61.
12. SUMAN S, SCHOFIELD P, LARGE S. Primary pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction: a case report. *Heart.* 2004; 90:e4.
13. LOZANO MD, PANIZO A, TOLEDO GR, SOLA JJ, PARDO-MINDÁN J. Immunocytochemistry in the differential diagnosis of serous effusions: a comparative evaluation of eight monoclonal antibodies in Papanicolaou stained smears. *Cancer.* 2001; 93:68-72.
14. MÜLLER AM, FRANKE FE, MÜLLER KM. D2-40: a reliable marker in the diagnosis of pleural mesothelioma. *Pathobiology.* 2006; 73:50-4.
15. HAMMAR SP. Macroscopic, histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural features of mesothelioma. *Ultrastruct Pathol.* 2006; 30:3-17.
16. EREN NT, AKAR AR. Primary pericardial mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* 2002; 3:369-73.
17. MARUYAMA R, SAKAI M, NAKAMURA T, SUEMITSU R, OKAMOTO T, WATAYA H, et al. Triplet chemotherapy for malignant pericardial mesothelioma: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36:245-8.
18. BASSO C, VALENTE M, POLETTI A, CASAROTTO D, THIENE G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997; 12:730-7.

Instrucciones a los autores

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Cardiología deberán referirse a enfermedades cardiovasculares.

Artículos

1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de esta revista.
2. Los trabajos deberán presentarse en tamaño carta, a 11/2 espacio, con tamaño de letra 12 pt y con márgenes no menores a 3 cm.
Se solicita enviar su trabajo únicamente por vía electrónica a:
revista.cardiologia@sochicar.cl.
3. La extensión de los manuscritos corresponde a 12 páginas para los "Trabajos de Investigación"; 6 páginas para los "Casos Clínicos", 10 páginas para los "Artículos de Revisión" y 4 páginas para las "Cartas al Editor".
4. Debe adjuntarse la responsabilidad de autoría firmada por todos los autores.
5. El texto del manuscrito deberá ser presentado de la siguiente forma:
 - 5.1 Página título
 - 5.2 Resumen (Español/Inglés)
 - 5.3 Introducción
 - 5.4 Métodos
 - 5.5 Resultados
 - 5.6 Discusión
 - 5.7 Agradecimientos
 - 5.8 Referencias
 - 5.9 Leyenda de figuras/tablas
 - 5.10 Figuras
 - 5.11 Tablas

Página de Título

La página del título debe contener, además de un título de no más de 30 palabras, el nombre de los autores (nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno), institución donde fue realizado el trabajo e información de apoyo financiero. Si los autores pertenecen a distintas instituciones, éstas deben señalarse al término de cada apellido con número en superíndice. Debe señalarse con letra en superíndice a los autores no médicos, indicando su título profesional o su calidad de alumno. Además la página de título debe incluir el nombre y dirección del autor responsable para correspondencia, incluyendo el correo electrónico.

Resumen

El resumen deberá ser presentado en página separada.

Este no podrá contener más de 250 palabras, presentadas en párrafos separados de la siguiente forma: Antecedentes, Objetivos, Métodos, Resultados y Conclusiones. No emplee más de 4 abreviaturas debido a que se dificulta la lectura del texto; tampoco emplee tablas o figuras en el resumen.

Deberá adjuntarse, en lo posible, la respectiva traducción del resumen al inglés. De no ser posible, la Revista lo confeccionará.

Agregue 3 ó 4 palabras claves ("Key Words"), las cuales deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/ o en Google.

Introducción

Sea conciso; proporcione los antecedentes y la racionalidad que justifica la ejecución de su estudio. Señale claramente el objetivo del estudio. Cite solamente las referencias bibliográficas más pertinentes.

Métodos

Describa el tipo de estudio (randomizado, descriptivo, prospectivo, caso control, etc) y a los sujetos estudiados, especialmente su número. Explícite los métodos y técnicas utilizadas de modo suficiente como para que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si los métodos son de uso habitual, límitese a nombrarlos o proporcione una referencia donde la técnica se explique con más detalle. Especifique si los procedimientos experimentales fueron revisados y aprobados por un comité de ética ad hoc de la institución donde se desarrolló el estudio. Este documento puede ser exigido por los Editores. Utilice unidades de medida del sistema métrico decimal. Los medicamentos empleados deben ser nombrados por su nombre genérico. Indique los métodos estadísticos utilizados, y en caso de que no sean habituales, proporcione las referencias respectivas. Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) deben respetar el anonimato de las personas involucradas en ellas.

Resultados

Presente los resultados de manera lógica, secuencial, contestando primero al objetivo del estudio y luego a sus objetivos secundarios. No comente o discuta

los resultados en esta sección.

Discusión

Debe proporcionar una discusión de los resultados obtenidos en su trabajo, y comparar sus resultados con los de otros autores. Específicamente, comente las concordancias y discordancias de sus hallazgos con los publicados previamente por otros investigadores, los cuales debe citar en las referencias.

Señale las limitaciones de su trabajo.

Referencias

Se ordenarán según aparezcan en el texto. No entregue más de 30 Referencias. Las referencias de las revistas se ordenarán de la siguiente forma: apellido e inicial de él o los autores, en mayúsculas; título del artículo, nombre de la revista (abreviado según Index Medicus), año, volumen y paginación. Se deben incluir los nombres de hasta 6 autores. En caso de existir más autores, sustituya al séptimo autor por "et al". Respecto de la puntuación en la lista de autores, no use puntos tras las iniciales; use comas para separar a los autores entre sí. Al indicar el volumen de la revista sólo se anota el número (numeración árabe). La paginación irá precedida por dos puntos; el volumen por punto y coma. Ejemplo:

1. STEELE A, GONZALEZ O, PEREZ R, MALUENDA I, RUBILAR D, ROJAS E, et al. Experiencia nacional en cardiopatía hipertensiva. Rev Chil Cardiol. 1982; 112: 118-125.

La exactitud de las referencias es responsabilidad del autor. Las referencias a un libro se ordenarán de la siguiente forma: autor, nombre del capítulo, editor, título del libro, ciudad, editorial, año y paginación.

Para citar artículos con formato electrónico, citar autores, título del artículo y revista de origen, tal como para su publicación, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ejemplo: Int J Cardiol. 2009; 29: 300E-304E. Disponible en <http://www.ees.elsevier.com/ijc/> (consultado el 21 de julio de 2009).

Tablas y Figuras

Las tablas deben presentarse en páginas separadas, numerarse en cifras árabes llevando el título en la parte superior. Use 11/2 espacio entre las filas. Las columnas deben ser separadas por espacios, sin tabulación; no use líneas divisorias entre las columnas. No use abreviaturas en las tablas, o explíquelas.

Las figuras pueden ser impresiones en láser (ej: gráficos) o fotografías en blanco y negro, de 9 x 12 cm (ej: ecografías), con un máximo de 600 píxeles, en formato jpg o gif.

En una página aparte envíe las leyendas para las figuras, designándolas claramente según el orden en que se mencionan en el texto. Es altamente recomendable el uso de Microsoft Word con tamaño de letra de 12 pt para el texto y PowerPoint o Excel para las figuras y Tablas. Las ilustraciones a color deberán ser financiada por los autores.

Casos Clínicos

Se aceptarán casos excepcionales, que sean de interés general. Para su preparación utilice las instrucciones generales señaladas en los párrafos anteriores. No se necesita resumen. Debe acompañarse de una adecuada bibliografía de no más de 20 referencias y de una breve revisión del tema.

Cartas al Editor y otros

Se publicarán cartas al Editor con una extensión máxima de 4 páginas, tamaño carta, a 11/2 espacio, que podrán versar sobre trabajos publicados en la Revista o temas de interés general. Las opiniones expresadas en cartas al Editor son de exclusiva responsabilidad de sus autores y no comprometen en ningún sentido la opinión de la Revista Chilena de Cardiología, o de sus editores. Los editores se reservan el derecho de aceptarlas.

El editor y/o editores adjuntos podrán introducir cambios al texto que ayuden a su claridad sin alterar el significado. Es facultad del editor la decisión final respecto a la publicación del trabajo.

Las editoriales y otras secciones especiales son encomendadas directamente por el comité editorial a los autores.

Guía de exigencia para los manuscritos y responsabilidad de autoría

Ambos documentos deben ser entregados junto con el resto del manuscrito, con todas las firmas y datos solicitados.



ACTIVIDADES AÑO 2011

SOCIEDAD CHILENA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

SOCHICAR

Curso Prevención	29 y 30 de abril	Hotel Intercontinental Santiago
Curso de Ecocardiografía	12,13 y 14 de mayo	Hotel Sheraton Santiago
SOLACI	03, 04 y 05 agosto	Casa Piedra Santiago
Curso Arritmias	30 septiembre y 01 Octubre	Hotel Park Plaza Santiago
Congreso	03 al 06 de diciembre	Hotel Enjoy Viña del Mar

 2011

Tecnofarma presenta el nuevo medicamento
de su Línea Cardiológica:

Un nuevo β -bloqueante con beneficios
adicionales en: Insuficiencia Cardíaca
e Hipertensión Arterial

NABILA[®]
Nebivolol 2,5 - 5 - 10 mg

Algo más que un β -Bloqueante

**ÚNICO CON TRES
PRESENTACIONES:**

Nabila[®] 2,5mg

Nabila[®] 5mg

Nabila[®] 10mg

28 comprimidos
ranurados



TECNOFARMA

MAYOR INFORMACIÓN, SOLICITARLA AL DEPARTAMENTO MÉDICO
Las Violetas 2169, Providencia II Santiago - Chile
Mesa Central: 5949 201 II Desde Celulares: 02 5949 201
E-mail: tecnofar@tecnofarma.cl II www.tecnofarma.cl

