



Revista Chilena de Cardiología

Investigación clínica

- Gabrielli G et al. Strain y strain rate auricular y FA
- Gabrielli G et al. Strain y strain rate auricular, PCRus y obesidad
- Jeria C et al. Variabilidad del ritmo cardíaco en SCA
- Rosales A et al. Genes abcb1 y cyp3a4 y respuesta a atorvastatina
- Pérez L et al. Acceso radial en angioplastía primaria del IAM
- Massardo T et al. Índice de excentricidad del VI y spect de perfusión miocárdica
- Moreno M et al. Aislamiento de venas pulmonares

Investigación básica

- López R et al. Boldina disminuye la apoptosis miocárdica

Editorial

- Pinto M. Strain, una ventana a la mecánica ventricular

Artículo de revisión

- Kshatriya S et al. Síndrome cardiorenal

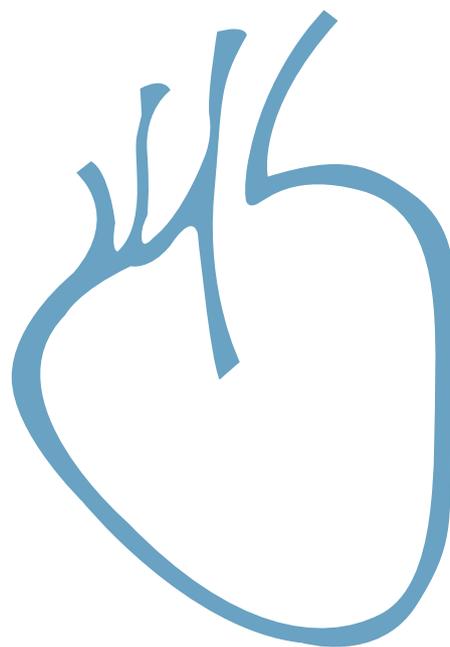
Caso clínico

- Espinoza C et al. Herida punzante torácica

Cartas al editor

- Dapelo A. Adiós al Dr Gurfinkel
- González R. Cirugía cardíaca en Concepción

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 Dussailant 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.

Secretaria

Srta. Liselotte Cid

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 Lanaz 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 Simpendorfer, 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 vía correo electrónico, 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

Investigaciones clínicas

- **Asociación entre Strain y Strain rate auricular izquierdo evaluado por Speckle Tracking y fibrilación auricular post cirugía de revascularización miocárdica.** 89
Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Andrés Enríquez, Paul Mc Nab, Hugo Verdejo, Iván Godoy, Ramón Corbalán.
- **Strain y Strain rate auricular izquierdo evaluado por speckle tracking está relacionado a PCR ultrasensible en adolescentes obesos.** 95
Luigi Gabrielli, Pilar Arnáiz, Mónica Acevedo, Andrés Enríquez, Salesa Barja, Marlene Agloni, Samuel Córdova, Ríó Aguilar.
- **Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. Experiencia preliminar.** 104
Carolina Jeria, Rodrigo Hernández, Claus Benn.
- **Efecto de variantes de los genes ABCB1 y CYP3A4 sobre la respuesta terapéutica a atorvastatina en individuos chilenos hipercolesterolémicos.** 113
Alexy Rosales, Luis A. Salazar.
- **Acceso radial durante la angioplastía primaria en el infarto agudo al miocardio.** 125
Luis Pérez, Reinaldo Venegas, Eduardo Lecannelier, Álvaro Saldaña, Jorge Gajardo, Jessica Parra, Virginia Segal, Isabel Robles.
- **Valor del índice de excentricidad del ventrículo izquierdo con tomografía spect de perfusión miocárdica en diversas condiciones.** 132
Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Gabriel Castro, M. Paz Muñoz, Natalia Santis, Pamela Padilla, Hernán Prat, Verónica Araya.
- **Estrategias de aislamiento de las venas pulmonares durante la ablación de fibrilación auricular.** 140
Mauricio Moreno, Rodolfo Oyarzún, Carolina Bonilla, Rodrigo Tapia, Edwing Martínez, Ricardo Larrea.

Investigación Básica

- **Boldina disminuye la apoptosis miocárdica post isquemia reperusión en la rata.** 146
René López, Marlene Arismendi, Juan Carlos Sáez, Iván Godoy, María Paz Ocaranza.

Editorial

- ***Strain: Una ventana a la mecánica ventricular.*** 155
Manuel Pinto Soazo.

Artículo de revisión

- ***El síndrome cardiorenal en insuficiencia cardíaca: Un paradigma en evolución.*** 160
Shilpa Kshatriya, Hani Kozman, Danish Siddiqui, Luna Bhatta, Kan Liu, Ali Salah, Timothy Ford, Robert Michiel, Robert Carhart, Daniel Villarreal.

Caso clínico

- ***Manejo de heridas de la aorta torácica. A propósito de un caso.*** 168
Christian Espinoza, Juan Cheyre, Karina Lira, Vania Rozas, Pedro Palma, Diego Soto, Raúl Valdebenito, Hugo González, Hugo Valenzuela, Marcelo Concha.

Cartas al editor

- ***Doctor Enrique Gurfinkel*** 172
Alejandro Dapelo.

- ***Concepción celebró primeras 4.000 cirugías cardíacas*** 173
Roberto González Lagos.

Summary

Clinical Research

- **Speckle tracking derived left atrial strain and strain rate in patients with post myocardial revascularization atrial fibrillation** 89
Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Andrés Enríquez, Paul Mc Nab, Hugo Verdejo, Iván Godoy, Ramón Corbalán.
- **Speckle tracking derived left atrial strain and strain rate are related to high sensitive C reactive protein in obese adolescents** 95
Luigi Gabrielli, Pilar Arnaiz, Mónica Acevedo, Andrés Enríquez, Salesa Barja, Marlene Agloni, Samuel Córdova, Río Aguilar.
- **Alterations in heart rhythm variability in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: preliminary report.** 104
Carolina Jeria, Rodrigo Hernández, Claus Benn.
- **Effect of ABCB1 and CYP3A4 gene polymorphisms on the therapeutic response to atorvastatin in Chilean hypercholesterolemic individuals** 113
Alexy Rosales, Luis A. Salazar.
- **Radial artery access to perform primary angioplasty in acute myocardial infarction.** 125
Luis Pérez, Reinaldo Venegas, Eduardo Lecannelier, Álvaro Saldaña, Jorge Gajardo, Jessica Parra, Virginia Segal, Isabel Robles.
- **Value of left ventricular excentricity index obtained by myocardial perfusion tomography** 132
Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Gabriel Castro, M. Paz Muñoz, Natalia Santis, Pamela Padilla, Hernán Prat, Verónica Araya.
- **Pulmonary vein isolation strategies during ablation of atrial fibrillation** 140
Mauricio Moreno, Rodolfo Oyarzún, Carolina Bonilla, Rodrigo Tapia, Edwing Martínez, Ricardo Larrea.

Basic Research

- **Boldine decreases post ischemia / reperfusion myocardial apoptosis in rats** 146
René López, Marlene Arismendi, Juan Carlos Sáez, Iván Godoy, María Paz Ocaranza.

Editorials

- ***Strain: a window to ventricular mechanics.*** 155
Manuel Pinto S.

State of the art

- ***The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm*** 160
Shilpa Kshatriya, Hani Kozman, Danish Siddiqui, Luna Bhatta, Kan Liu, Ali Salah, Timothy Ford, Robert Michiel, Robert Carhart, Daniel Villarreal.

Case report

- ***Management of penetrating injuries of the aorta. Case report*** 168
Christian Espinoza, Juan Cheyre, Karina Lira, Vania Rozas, Pedro Palma, Diego Soto, Raúl Valdebenito, Hugo González, Hugo Valenzuela, Marcelo Concha.

Letters to the editor

- ***Enrique Gurfinkel, MD*** 172
Alejandro Dapelo

- ***First 4.000 heart surgery interventions in Concepción, Chile*** 173
Roberto González



Asociación entre strain y strain rate auricular izquierdo evaluado por speckle tracking y fibrilación auricular post cirugía de revascularización miocárdica.

Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Andrés Enríquez, Paul Mc Nab, Hugo Verdejo, Iván Godoy, Ramón Corbalán.

División de Enfermedades Cardiovasculares.
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 5 de mayo 2011 / Aceptado 12 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 89 - 94

Resumen:

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común post cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y está asociada a dilatación y disfunción auricular izquierda (AI). El strain y strain rate global longitudinal AI determinado por speckle tracking constituyen herramientas novedosas en la evaluación de la función AI.

Objetivo: evaluar el strain y strain rate global longitudinal AI en pacientes con enfermedad coronaria con indicación de CRM y su relación con el desarrollo de FA post operatoria.

Métodos: se incluyeron pacientes consecutivos con indicación de CRM, en ritmo sinusal con fracción de eyección $\geq 50\%$. Se registraron características clínicas y ecocardiográficas con evaluación del strain AI: onda s (LASs) y strain rate: onda a (LASRa), onda s (LASRs)

por speckle tracking (pre-cirugía). Se evaluó la ocurrencia de FA en el período post operatorio (una semana) mediante monitorización electrocardiográfica continua. Se utilizó t-Student, chi-cuadrado y regresión logística múltiple.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes, 26% presentaron FA. LASs, LASRr y LASRa estaban significativamente disminuidos en los pacientes que desarrollaron FA post CRM, LASs ($10 \pm 1,1$ vs $24 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), LASRa ($-0,6 \pm 0,1$ vs $-1,8 \pm 0,12$, $p < 0,001$) LASRs ($0,6 \pm 0,007$ vs $1,2 \pm 0,008$, $p < 0,001$). Los predictores independientes de FA fueron: LASRs OR: 6,1 IC 95% (1,3-15,2); LASRa OR: 2,4 IC 95% (1,1-19,6); volumen AI OR: 4,67 IC 95% (1,5-19,2) y edad > 65 años OR: 2,31 IC 95% (1,1-15,8).

Conclusiones: LASs, LASRs y LASRa están disminuidos en pacientes que desarrollan FA post CRM y LASRs, LASRa fueron predictores independientes de ésta.

Correspondencia:

Luigi Gabrielli Nervi
Instructor Asociado
División de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile.
lgabriel@uc.cl



Speckle tracking derived left atrial strain and strain rate in patients with post myocardial revascularization atrial fibrillation

Background: Atrial fibrillation (AF) is the commonest arrhythmia post coronary artery bypass grafting (CABG); it is associated to left atrial (LA) dilatation and dysfunction. Speckle tracking derived longitudinal strain and strain rate are novel techniques to evaluate LA function.

Aim: to evaluate the relation of global longitudinal LA strain and strain rate with the development of AF in patients undergoing CABG.

Methods: Consecutive patients undergoing CABG with LV ejection $\geq 50\%$ and sinus rhythm were included. Clinical characteristics were tabulated and LA echocardiographic speckle tracking measurements, LASs, LASRa, LARs, were used to determine LA strain and LA strain rate. Continuous ECG monitoring for 1 week was performed to assess the occurrence of AF. Student's t, chi square and multiple logistic regression were used for statistical analysis.

Results. 70 patients were studied; 26% developed post-operative AF. Compared to patients remaining in sinus rhythm, patients developing post-operative AF had lower LASs ($10 \pm 1,1$ vs $24 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), LASRa ($-0,6 \pm 0,1$ vs $-1,8 \pm 0,12$, $p < 0,001$) and LASRs ($0,6 \pm 0,007$ vs $1,2 \pm 0,008$, $p < 0,001$). Independent predictors of AF were LASRs (OR: 6.1, 95% CI 1.3-15.2); LASRa (OR: 2.4, 95% CI 1.1-19.6); LA volume (OR: 4.67, 95% CI 1.5-19.2) and age > 65 years (OR: 2.31, 95% CI 1.1-15.8).

Conclusion.: LASs, LASRs and LASRa are lower in patients who develop AF after CABG and LASRs and LASRa were independent predictors of post-operative AF. Thus, LA strain rate assessed by speckle tracking is useful for predicting AF after CABG in addition to classic risk factors such as age and LA volume.

Keys words: Speckle tracking echocardiography, atrial strain, atrial fibrillation

Introducción:

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la población adulta, afectando el 1% de la población general y más del 5% de la población mayor a 65 años¹. El desarrollo de FA se asocia a deterioro significativo de la calidad de vida, así como a un incremento en la morbimortalidad que alcanza casi al doble de la población de similar edad en ritmo sinusal^{1,2}.

Aun cuando los mecanismos que subyacen a la génesis y perpetuación de la FA no son completamente comprendidos, la hipótesis fisiopatológica actual está basada en un modelo de reentradas funcionales múltiples en un tejido auricular eléctricamente heterogéneo³. Cambios anatómicos e histológicos en la aurícula pueden favorecer el desarrollo de FA al aumentar la anisotropía eléctrica del tejido^{3,4}.

Un modelo particular para el estudio de la FA lo constituye la FA post cirugía de revascularización miocárdica (CRM). En estos sujetos, la inflamación, estrés oxidativo y factores mecánicos propios del procedimiento quirúrgico determinan el desarrollo de FA en individuos susceptibles. Aún cuando inicialmente se suponía que la FA del postoperatorio era un fenómeno transitorio y en última instancia benigno, estudios recientes han demostrado que al igual que otras formas de FA, la FA del postoperatorio se asocia a un riesgo de morbimortalidad elevado⁵. En un estudio de Villarreal et al.⁶, 6.700 pa-

cientes fueron seguidos post CRM, los pacientes con FA postoperatoria presentaron un riesgo incrementado de muerte y accidente vascular encefálico en el corto plazo, y una mortalidad elevada en el seguimiento alejado (RR 1.5, IC 95% 1.3-1.9). Más recientemente, Mariscalco et al., demostraron que el exceso de mortalidad en el seguimiento alejado depende principalmente de eventos embólicos fatales⁷. Dada la alta prevalencia de la FA, que puede afectar hasta a un 30% de los pacientes luego de cirugía de CRM, se hace evidente la necesidad de un estudio detallado de los factores predisponentes al desarrollo de la arritmia y de los elementos que determinan un sustrato susceptible para identificar apropiadamente los pacientes en riesgo y orientar efectivamente las intervenciones profilácticas para la ocurrencia de la arritmia y sus complicaciones. Evidencia de diferentes estudios clínicos sugieren un rol de numerosos factores como inflamación, estrés oxidativo, fibrosis auricular y alteración en expresión de conexinas que llevan a un sustrato proarrítmico⁸. Por otro lado, una serie de elementos clínicos están asociados con un aumento del riesgo de FA post CRM como la edad avanzada y un aumento del tamaño auricular izquierdo (AI), dos de los elementos más consistentemente predictores de FA en la mayoría de las series⁹. Además, la disfunción AI ha sido observada en pacientes con enfermedad coronaria y ha sido propuesta como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de FA post CRM.¹⁰



En años recientes, el estudio del strain y strain rate AI por speckle tracking bidimensional ha surgido como un método novedoso para la evaluación de la función AI ¹¹. El speckle tracking es una herramienta ecocardiográfica que permite seguir el patrón de speckles cuadro por cuadro en la imagen bidimensional permitiendo la cuantificación de la deformación del tejido ¹¹. El strain y strain rate AI se correlaciona en forma adecuada con parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función auricular y ha sido demostrado que el strain rate AI alterado se asocia a una mayor recurrencia de FA paroxística ¹².

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el strain y strain rate AI por speckle tracking bidimensional en pacientes con enfermedad coronaria (EC) e indicación de CRM y observar su relación con el desarrollo de FA post operatoria.

Métodos

Población de estudio

Se incluyeron un total de 70 pacientes con enfermedad coronaria (EC) que fueran a CRM electiva. Los criterios de inclusión fueron: ritmo sinusal preoperatorio, fracción de eyección ≥ 50 , cirugía con circulación extracorpórea.

Criterios exclusión: FA previa, síndrome coronario agudo dentro del mes previo, enfermedad inflamatoria o infecciosa activa, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal (creatinina $> 1,5$ mg/dL). Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de nuestra institución. Se registraron las características clínicas y demográficas de todos los sujetos y se realizó un ecocardiograma transtorácico previo a la cirugía por un operador experto y ciego.

Se realizó monitorización electrocardiográfica continua durante 5 días post operatoria para la evaluación de la ocurrencia de FA. Posterior a este período se realizaron registros electrocardiográficos según sintomatología o examen físico sugerente de FA. El seguimiento se mantuvo durante todo el período de hospitalización.

Adicionalmente, en todos los sujetos, se realizaron mediciones plasmáticas de PCR ultrasensible (PCRus) como marcador de inflamación en el período preoperatorio. Se utilizó el método nefelométrico (Dade Behring BN II Nephelometer) con un límite de detección de $0,1$ mg/L ¹³.

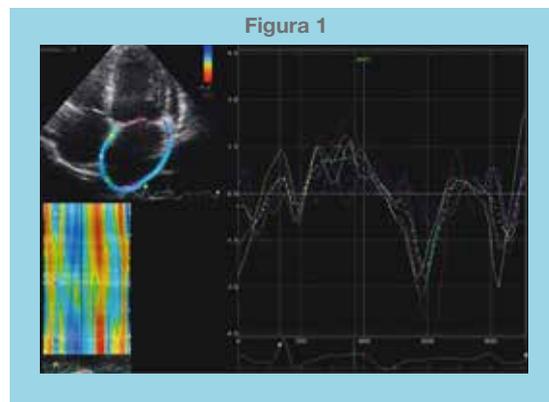
Estudio ecocardiográfico

En cada paciente se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico bidimensional completo por un operador experto y ciego. Se utilizó el equipo Vivid 7 General

Electric Medical Health disponible comercialmente (transductor M4S de 2.5-5 MHz). Se obtuvieron las ventanas ecocardiográficas habituales con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Se calculó el volumen AI a partir de las visiones apicales de cuatro y dos cámaras utilizando el método biplano de discos y la masa ventricular izquierda mediante la fórmula de Devereux ¹⁴. La función diastólica fue evaluada mediante el registro de las velocidades de flujo mitral con doppler pulsado y doppler tisular a nivel del anillo mitral medial y lateral en la visión cuatro cámaras apical.

Strain y strain rate auricular izquierdo

Para el estudio del strain y strain rate AI las imágenes fueron procesadas post adquisición con el programa Echopac7 versión 2.1.2 del 2008. Los bordes endocárdicos fueron trazados manualmente usando un puntero. El strain AI fue calculado usando el registro electrocardiográfico como referencia lo que permitió el reconocimiento del peak de la onda positiva sistólica (LASs) que corresponde a la función de conducto de la AI. De igual forma, en la curva del strain rate AI se identificó el peak de la onda positiva sistólica (LASRs) al inicio del sístole ventricular izquierdo y el peak de la onda negativa durante la contracción auricular (LASRa). Figura 1. El programa divide la pared de la AI en 6 segmentos y se consideró el promedio de LASs, LASRs and LASRa para el análisis.



Speckle tracking bidimensional de la auricular izquierda. Curva de strain rate que muestra la onda sistólica positiva LASRs y el peak de la onda negativa en relación a la contracción auricular (LASRa).

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Power and Sample size calculations versión



2.1.31 considerando como referencia los datos de Tsai et al 12. Con una potencia de 90%, error alfa de 5% los grupos con y sin FA debían ser al menos de 15 sujetos. Las variables fueron presentadas como porcentajes y promedios \pm DS. Las diferencias entre los grupos que desarrollaron y no desarrollaron FA fueron evaluadas con chi-cuadrado y t-Student según correspondía. Se utilizó análisis por regresión logística múltiple para la evaluación de predictores independientes de ocurrencia de FA post operatoria. Un valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Un 26% de los pacientes presentaron algún episodio de FA luego de una semana de seguimiento. Las características basales, clínicas y ecocardiográficas, se muestran en la Tabla 1. La mortalidad intrahospitalaria fue de un 0% y ningún paciente experimentó complicaciones tromboembólicas. Los pacientes que desarrollaron FA postoperatoria eran significativamente mayores (62 ± 2 versus 70 ± 2 años; $p = 0,008$) y tenían volúmenes auriculares mayores ($30 \pm 3,8$ ml/m² versus $23 \pm 1,3$ ml/m²; $p = 0,01$) en comparación con los pacientes que no presentaron la arritmia. Además, los pacientes que presentaron FA tuvieron tiempos de circulación extracorpórea más prolongados (103 ± 1 min vs 138 ± 1 min; $p = 0,02$). Ambos grupos eran similares con respecto al género, índice de masa corporal, prevalencia de hipertensión arterial y diabetes, niveles de PCRus e índice de masa ventricular izquierdo.

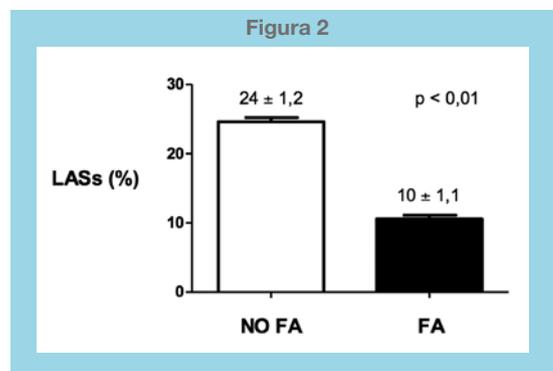
Tabla 1. Características clínicas y ecocardiográficas

	No FA (n=52)	FA (n=18)	p
Edad (años)	62 \pm 2	70 \pm 2	0,008
Hipertensión (%)	46	50	NS
Diabetes Mellitus (%)	21	27	NS
IMC (kg/m ²)	26 \pm 2	25 \pm 2	NS
Índice masa VI (g/m ²)	120 \pm 5	128 \pm 8	NS
E/A	1,0 \pm 0,1	1,4 \pm 0,1	NS
Volumen AI (mL/m ²)	23 \pm 1,3	30 \pm 3,8	0,01
E/e'	11 \pm 1	15 \pm 2	0,05
PCR us (mg/dL)	5,7 \pm 1,2	6,8 \pm 1,4	NS
TCE (min)	103 \pm 1	138 \pm 2	0,02

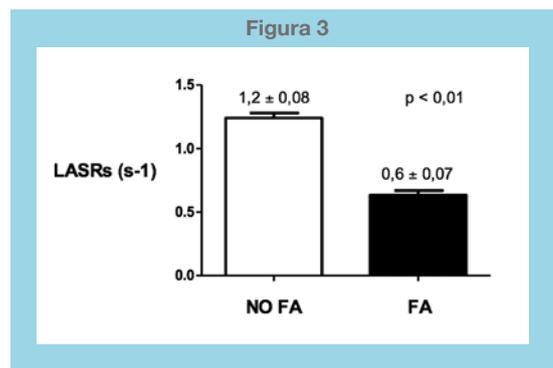
Abreviaciones. IMC: índice de masa corporal; VI: ventrículo izquierdo; TCE: tiempo de circulación extracorpórea.

Respecto de la función AI, los pacientes que presentaron FA postoperatoria tenían menor LASs ($10 \pm 1,1$

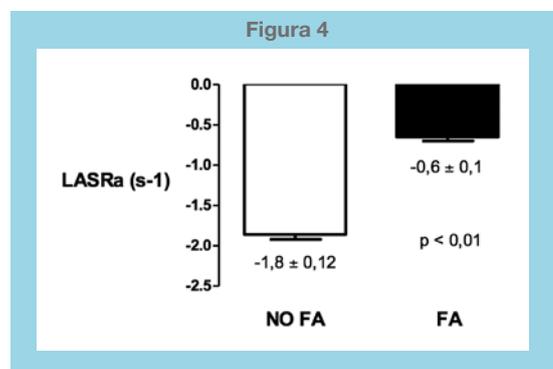
vs $24 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), menor LASRa ($-0,6 \pm 0,1$ vs $-1,8 \pm 0,12$, $p < 0,001$) y menor LASRs ($0,6 \pm 0,07$ vs $1,2 \pm 0,08$, $p < 0,001$) respecto de los pacientes que no presentaron la arritmia (Figuras 2, 3 y 4). La diferencias en las ondas del strain y strain rate se mantuvieron significativas tanto en pacientes con volumen AI < 32 ml/m² y volumen AI > 32 ml/m². En el análisis multivariado (Figura 5) los predictores independientes de FA postoperatoria fueron: LASRs (odds ratio 6,1, IC 95% 1,3-15,2), LASRa (odds ratio 2,4, IC 95% 1,1-19,6), volumen AI (odds ratio 4,67, IC 95% 1,5-19,2) y edad > 65 años (odds ratio 2,31, IC 95% 1,1-15,8).



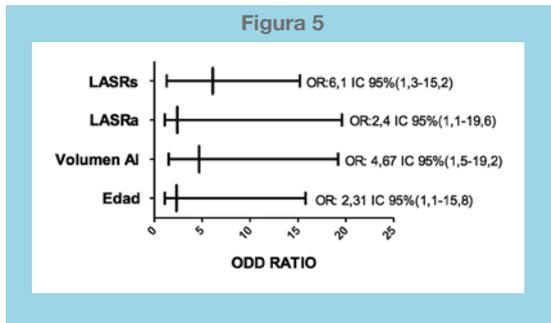
LASs en pacientes que desarrollaron FA versus los que no presentaron FA post CRM.



LASRs en pacientes que desarrollaron FA versus los que no presentaron FA post CRM.



LASRa en pacientes que desarrollaron FA versus los que no presentaron FA post CRM.



Predictores independientes de FA post cirugía de revascularización miocárdica.

Discusión

Este estudio muestra que los pacientes que presentan FA post CRM presentan parámetros de evaluación de función AI disminuidos, como son LASs, LASRs y LASRa, respecto de pacientes que no desarrollan la arritmia y esta diferencia se mantiene a distintos volúmenes auriculares, el cual junto con la edad han sido factores de riesgo clásicos para el desarrollo de FA post CRM. Además, muestra que la evaluación preoperatoria del strain rate bidimensional por speckle tracking es útil en predecir la ocurrencia de FA post CRM. Por otro lado, se muestra que los pacientes que desarrollaron FA tenían presiones de llenado del ventrículo izquierdo mayores respecto de los pacientes que no presentaron FA, al comparar la relación E/e' de ambos grupos, elemento que se asocia a crecimiento AI y que se corrobora en otros estudios¹⁵.

La presencia de disfunción AI en pacientes con EC y su asociación con el desarrollo de FA post CRM fue previamente descrito utilizando doppler tisular¹⁰. Benedetto et al.,¹⁵ demostraron que pacientes con FA post operatoria tenían menores velocidades en el anillo mitral durante el sístole auricular en un estudio utilizando doppler tisular, un marcador que refleja la contractilidad AI. Nuestros hallazgos están en concordancia con esta evidencia anteriormente publicada. Sin embargo, es reconocido que el speckle tracking bidimensional tiene importantes ventajas sobre el estudio de tejidos con doppler tisular, incluidos la independencia del ángulo de evaluación y la tracción del tejido vecino¹². El estudio de las velocidades del tejido auricular con doppler tisular no permite distinguir entre el movimiento intrínseco miocárdico y el desplazamiento pasivo debido a la tracción del tejido vecino¹⁶. Además,

el estudio mediante doppler tisular limita el análisis a segmentos específicos de la pared de la AI, en cambio el speckle tracking permite el análisis de toda la pared AI otorgando una mayor información sobre la función AI¹¹. Al contrario de nuestro estudio con speckle tracking, otros índices de evaluación de la función AI como el índice auricular (doppler) y cambios del área AI por planimetría han fallado en predecir un riesgo aumentado de FA post CRM^{17,18}.

Las causas de la disfunción AI en la EC no están completamente esclarecidas¹⁹. Es posible que mecanismos de isquemia sobre miocitos atriales en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria circunfleja jueguen un rol importante¹⁹, pero también es posible que anomalías estructurales como fibrosis intersticial y sobrecargas de presión auricular en presencia de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo tengan un rol importante¹⁰. La disfunción AI puede llevar a un mayor riesgo de FA postoperatoria a través de un remodelado eléctrico producto de un aumento en las presiones intraauriculares que resultan en una dispersión de los períodos refractarios, fibrosis y vulnerabilidad eléctrica que finalmente llevan al desarrollo de FA^{20,21}.

En nuestro estudio no encontramos diferencia en los niveles de PCRus entre ambos grupos, a pesar de que la inflamación ha sido mostrada como un elemento de inicio y perpetuación de FA²². Probablemente, esto está dado por el modelo del estudio en donde todos los sujetos, por su patología basal, presentaban niveles de PCRus elevados haciendo más difícil lograr percibir alguna diferencia entre los grupos. Sin embargo, los pacientes con tiempos de circulación extracorpórea más prolongados, condición asociada a mayor estrés inflamatorio¹⁹, presentaron más FA en el seguimiento.

Las limitaciones de este estudio son que sólo se consideró la ocurrencia de FA en el período intrahospitalario y se puede subestimar la incidencia de FA postoperatoria y una proyección importante es correlacionar estos hallazgos con la histología AI en relación a la presencia de fibrosis en el tejido.

Las implicancias clínicas de estos hallazgos están por definirse. La incorporación del estudio de la función AI por speckle tracking podría mejorar nuestra habilidad predictiva de FA post CRM, permitiendo identificar pacientes de mayor riesgo que requerirán un mayor y más estricto seguimiento, la incorporación de medidas profilácticas de FA y eventualmente de terapia anticoagulante en los pacientes de mayor riesgo.



Referencias:

1. LLOYD-JONES DM, WANG TJ, LEIP EP, LARSON MG, LEVY D, VASAN RS, ET AL. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
2. VERDECCHIA P, REBOLDI G, GATTOBIGIO R, BENTIVOGLIO M, BORGIONI C, ANGELI F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218-23.
3. KORANTZOPOULOS P, KOLETTIS T, SIOGAS K, GOUDEVENOS J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003;9:RA225-RA229.
4. THIJSSSEN VL, AUSMA J, BORGERS M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res* 2001;52:14-24.
5. LEVY D, KANNEL WB. Postoperative atrial fibrillation and mortality: do the risks merit changes in clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:749-51.
6. VILLAREAL RP, HARIHARAN R, LIU BC, KAR B, LEE VV, ELAYDAM, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-8.
7. MARISCALCO G, KLERSY C, ZANOBINI M, BANACH M, FERRARESE S, BORSANI P, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008 October 14;118:1612-8.
8. VERDEJO H, ROLDAN J, GARCIAL, DEL CA, BECERRA E, CHIONG M, ET AL. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010.
9. HAGHJOO M, BASIRI H, SALEK M, SADR-AMELI MA, KARGAR F, RAISSI K. Predictors of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:94-101.
10. YU CM, FUNG JM, ZHANG O. Tissue Doppler echocardiographic evidence of atrial mechanical dysfunction in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2005; 105:178-85
11. SARAIVA RM, DEMIRKOL S, BUAKHAMSRI A, GREENBERG N, POPOVIC ZB, THOMAS JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;2:172-80.
12. TSAI WC, LEE CH, LIN CC, LIU YW, HUANG YY, LI WT, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography* 2009;26:1188-94.
13. CHUNG MK, MARTIN DO, SPRECHER D. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
14. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006 ;7:79-108
15. BENEDETTO U, MELINA G, ROSCITANO A, CIAVARELLA GM, TONELLI E, SINATRA R. Clinical utility of tissue Doppler imaging in prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 83-88.
16. THOMAS L, MCKAY T, BYTH K. Abnormalities of the left atrial function after cardioversion: An atrial strain rate study. *Heart* 2007; 93:89-95.
17. LEUNG JM, BELLOWS WH, SCHILLER NB. Impairment of left atrial function predicts post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Eur Heart J* 2004; 25:1836-1844.
18. NAKAIT, LEE RJ, SCHILLER NB. The relative importance of left atrial function versus dimension in predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2002;143:181-186.
19. WORKMAN AJ. Mechanisms of postcardiac surgery atrial fibrillation: more pieces in a difficult puzzle. *Heart Rhythm.* 2009;6:1423-4
20. PELLMAN J, LYON RC, SHEIKH F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:461-7.
21. BURSTEIN B, NATTEL S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:802-809.
22. ACEVEDO M, CORBALÁN R, BRAUN S, PEREIRA J, NAVARRETE C, GONZALEZ I. C-reactive protein and atrial fibrillation: "Evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". *Int J Cardiol.* 2006;108:326-331.



Strain y Strain rate auricular izquierdo evaluado por speckle tracking está relacionado a PCR ultrasensible en adolescentes obesos

Luigi Gabrielli¹, Pilar Arnaiz², Mónica Acevedo¹, Andrés Enriquez¹, Salesa Barja², Marlene Agloni², Samuel Córdova¹, Río Aguilar³.

División de Enfermedades Cardiovasculares¹
y División de Pediatría². Pontificia Universidad Católica de Chile y Hospital Bellvitge³,
Barcelona.

Recibido el 5 de mayo 2011 / Aceptado el 12 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 95 - 102

Resumen:

Introducción:

La obesidad y el síndrome metabólico están asociados a un tamaño auricular izquierdo (AI) aumentado y mayor riesgo cardiovascular. El strain y strain rate longitudinal determinado por speckle tracking son herramientas novedosas en la evaluación de la función AI.

Objetivo: evaluar el strain y strain rate AI en adolescentes obesos y su relación con biomarcadores de riesgo cardiovascular.

Métodos: se incluyeron adolescentes consecutivos con un z-índice de masa corporal (z-IMC) > 1 en ritmo sinusal sin otra comorbilidad y un grupo control pareado por edad y sexo. Se registraron las características clínicas y ecocardiográficas con evaluación del strain AI: onda s (LASs), onda a (LASa) y strain rate AI: onda s (LASRs), onda a (LASRa) por speckle tracking. Se midió adiponectina y PCR ultrasensible.

Se utilizó t-Student, chi-cuadrado y correlación de Pearson.

Resultados: Se incluyeron 15 sujetos por grupo de edad promedio de 13 años, 47% hombres sin diferencia entre ambos grupos. Los pacientes con sobrepeso presentaron significativamente mayores niveles de PCR us respecto del grupo control, $0,5 \pm 0,1$ mg/L vs $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,04$ y menores de LASs ($44 \pm 1,8$ vs $32 \pm 1,1\%$; $p < 0,01$), LASa ($-1,7 \pm 0,3$ vs $-0,7 \pm 0,3$ 1/s; $p < 0,01$), LASRs ($1,7 \pm 0,07$ vs $1,3 \pm 0,03\%$; $p < 0,01$), LASRa ($-1,8 \pm 0,1$ vs $-1,2 \pm 0,08$ 1/s; $p < 0,01$). En el grupo con sobrepeso se encontró una correlación negativa significativa entre LASs, LASRs y PCR ultrasensible ($R: -0,62$; $p < 0,01$ y $R: -0,58$; $p = 0,02$ respectivamente).

Conclusiones: El strain y strain rate AI se encuentran reducidos en adolescentes obesos y estos parámetros de función AI se correlacionan con un estado inflamatorio aumentado. La importancia clínica de estos hallazgos requieren mayor investigación.

Correspondencia:

Luigi Gabrielli
Instructor Asociado
División de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
lgabriel@uc.cl



Speckle tracking derived left atrial strain and strain rate are related to high sensitive C reactive protein in obese adolescents

Background: Obesity is an emerging problem in children worldwide and a well-known risk factor for atrial fibrillation (AF) in adulthood. There is some evidence that functional and structural changes responsible for the development of AF may arise early in life. Left atrial (LA) strain and strain rate, assessed by speckle tracking, are indices of LA function and correlate with the development of AF.

Objective: To evaluate LA strain and strain rate in obese adolescents and their correlation with plasma levels of high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and adiponectin, two markers of cardiovascular risk.

Methods: Fifteen obese adolescents, age 13 ± 0.2 yr, body mass index (BMI)-z-score 1.9 ± 0.16 and 15 lean controls were recruited. All patients underwent transthoracic echocardiography with evaluation of LA strain and strain rate: a wave (LASa and LASRa) and s wave (LASs

and LASRs). Plasma levels of hs-CRP was determined. Student's t test, chi-square and Pearson correlation were used for statistical analysis.

Results: Obese patients had a lower LASs (44 ± 1.8 vs $32 \pm 1.1\%$, $p < 0.01$), LASa (-1.7 ± 0.3 vs -0.7 ± 0.1 , $p < 0.01$), LASRs (1.7 ± 0.07 vs 1.3 ± 0.03 , $p < 0.01$) and LASRa (-1.8 ± 0.1 vs -1.2 ± 0.08 , $p < 0.01$). Plasma hs-CRP levels were significantly higher in the obese group and displayed a significant inverse correlation with LASs ($r: -0.62$, $p < 0.01$) and LASRs ($r: -0.58$, $p = 0.02$).

Conclusion: Obese adolescents had an impaired LA function compared to age-matched lean subjects, which correlated with an increased inflammatory state. It is likely that LA dysfunction may predispose to AF later in life.

Keywords: Obesity, childhood, left atrium, speckle tracking, strain, strain rate, atrial fibrillation

Introducción

La obesidad en la infancia y adolescencia es un fenómeno creciente a nivel mundial. En Chile las cifras son preocupantes, con una prevalencia que alcanza el 20% en escolares, según datos de la Junta Nacional de auxilio escolar y becas (JUNAEB)¹⁻². Un alto porcentaje de niños obesos continúa siéndolo en la edad adulta, con mayor riesgo cardiovascular y morbimortalidad³⁻⁴. La obesidad infantil se acompaña y favorece a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa⁵, y en la vida adulta la obesidad se asocia a complicaciones cardiovasculares severas como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad venosa tromboembólica⁶⁻⁷. A medida que aumenta el tejido adiposo, al lado del perfil metabólico alterado ocurren una variedad de adaptaciones y alteraciones en la estructura y la función cardíacas, aún en ausencia de comorbilidades⁸⁻⁹. En el caso de los niños que en general carecen de comorbilidades, la evidencia indica una tendencia a la disminución de la función ventricular izquierda y dilatación auricular izquierda a medida que aumenta el nivel de obesidad¹⁰. En niños obesos sin comorbilidades con una estructura y función

cardíaca normal evaluada por ecocardiografía convencional, un z-índice de masa corporal (z-IMC) elevado es un determinante independiente del aumento del tamaño de la aurícula izquierda (AI), sugiriendo que la obesidad ejerce un efecto en el tamaño de la AI a edades tempranas y potencialmente predispone a morbilidad cardiovascular más tardíamente en la vida¹¹.

La ecocardiografía convencional y especialmente las nuevas herramientas para la evaluación de tejidos, basados en doppler tisular (TDI) y speckle tracking que permiten evaluar deformación (strain) y velocidad de deformación (strain rate) han permitido evaluar la función ventricular y auricular de forma más precisa¹². Estudios en niños y adolescentes obesos han mostrado que la fracción de eyección (EF) está significativamente disminuida y el índice de performance miocárdica está significativamente alto comparados con controles normales¹³. La velocidad sistólica miocárdica y el strain rate están significativamente bajas, mostrando una disminución de la función sistólica ventricular¹³. Además se ha demostrado una correlación negativa entre el strain rate en la base del ventrículo izquierdo (VI) y el IMC y una correlación positiva con la FE¹⁴.

Por otro lado la obesidad es un factor de riesgo independiente de fibrilación auricular (FA), aun después de



corregir por condiciones concomitantes como la hipertensión, diabetes o infarto al miocardio¹⁵. Los mecanismos involucrados incluyen factores hemodinámicos, liberación de mediadores inflamatorios e interacciones locales directas entre los adipocitos epicárdicos y el miocardio adyacente¹⁶. La obesidad se asocia a un estado circulatorio hiperdinámico e hipervolemia, lo que conduce a presiones de llenado elevadas del VI y dilatación AI¹⁷⁻¹⁸. Además, la obesidad y el síndrome metabólico pueden inducir inflamación y estrés oxidativo, que tendrían un rol en la génesis de la FA al causar remodelación eléctrica y estructural de la AI¹⁹⁻²¹.

Es probable que los cambios estructurales y funcionales involucrados en la génesis de la FA comiencen a edades tempranas de la vida, sin embargo el impacto de la obesidad sobre el corazón en niños y adolescentes con sobrepeso y su eventual relación con biomarcadores no ha sido suficientemente estudiado. El strain y el strain rate longitudinal determinado por speckle tracking, son herramientas novedosas en la evaluación de la función de la AI y por esto nuestro objetivo fue evaluar, mediante estas herramientas, la condición de la AI en adolescentes obesos y la relación de estos hallazgos con biomarcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular como es la PCR ultrasensible (PCRus).

Métodos

Estudio transversal. Se incluyeron adolescentes consecutivos con un z-IMC > 1, en ritmo sinusal. Criterios de exclusión: edad ≥ 18 años, evidencia al examen físico o laboratorio de resistencia a la insulina, enfermedad respiratoria crónica, neoplasia, patología congénita mayor, evidencia de daño renal (creatinina plasmática ≥ 1 mg/dL). Se incluyó un grupo de adolescentes sanos con z-IMC < 1 sin comorbilidad pareado por edad y sexo como grupo control. Todos los sujetos y sus padres firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de nuestro hospital.

Evaluación clínica

Se midió peso y talla mediante balanza de palanca y estadiómetro SECA®, con el niño descalzo y con ropa liviana, promediándose tres mediciones. Se calculó el IMC, expresado en percentiles y se calculó el z-score. Se definió obesidad como IMC ≥ percentil 95, sobrepeso: percentil 85-94, eutrofia: percentil 10-84 y bajo peso percentil < 10²². Se consideró sobrepeso y obesidad a partir de un z-score > 1 para efectos del análisis de los grupos. Se midió la presión arterial de acuerdo a norma

internacional²³, con Dynamap Pro 100, Criticon®. La fase I y V de los sonidos de Korotkoff se utilizaron para la medición de la presión sistólica y diastólica. Se realizaron dos determinaciones separadas luego de 5 minutos de reposo considerándose el promedio.

Determinaciones en plama

La glicemia se midió por el método Enzimático (Hexoquinasa) / Hitachi Modular P – Roche, el colesterol Total (CT) por el método Enzimático Colorimétrico (CHOD-PAP) / Hitachi Modular P – Roche, el colesterol HDL (CHDL) por el método Enzimático Colorimétrico Homogéneo / Hitachi Modular P – Roche y los triglicéridos (TG) por el método Enzimático Colorimétrico con blanco-glicerol / Hitachi Modular P – Roche. El colesterol LDL (CLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedwald (LDL = (CT-HDL) - (TG/5)). En todos los sujetos se realizaron mediciones plasmáticas de PCRus mediante el método nefelométrico (Dade Behring BN II Nephelometer) con un límite de detección de 0,1 mg/L²⁴ y de adiponectina mediante radioinmunoensayo (Linco Research, Inc., St. Charles, Missouri, USA) y fue expresada en microgramos por mililitro²⁴. La variación inter e intra ensayo fue de 8,3% y 3,4 % respectivamente.

Estudio ecocardiográfico.

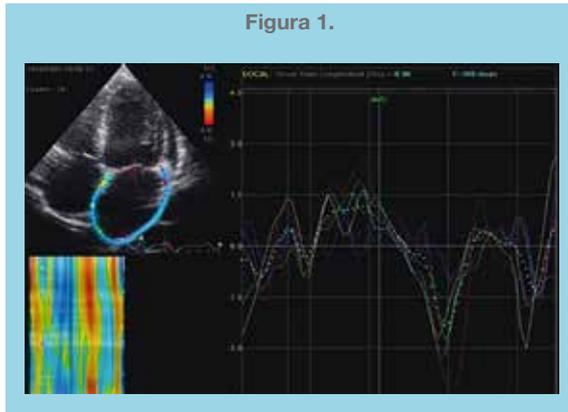
En cada paciente se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico bidimensional completo por un operador experto y ciego. Se utilizó el equipo Vivid 7 General Electric Medical Health disponible comercialmente (transductor M4S de 2.5-5 MHz). Se obtuvieron las ventanas ecocardiográficas habituales con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Se calculó el volumen AI a partir de las visiones apicales de cuatro y dos cámaras utilizando el método biplano de discos y la masa VI mediante la fórmula de Devereux²⁵. La función diastólica fue evaluada mediante el registro de las velocidades de flujo mitral con doppler pulsado y doppler tisular a nivel del anillo mitral medial y lateral en la visión cuatro cámaras apical.

Strain y strain rate auricular izquierdo

Para el estudio del strain y strain rate AI las imágenes fueron procesadas post adquisición con el programa Echopac7 versión 2.1.2 del 2008. Los bordes endocárdicos fueron trazados manualmente usando un puntero. El strain AI fue calculado usando el registro electrocardiográfico como referencia lo que permitió el reconocimiento del peak de la onda positiva sistólica (LASs) que corresponde a la función de conducto de la AI. De igual forma, en la curva del strain rate AI se identificó el peak



de la onda positiva sistólica (LASRs) al inicio del sístole ventricular izquierdo y el peak de la onda negativa durante la contracción auricular (LASRa) (Figura 1). El programa divide la pared de la AI en 6 segmentos y se consideró el promedio de LASs, LASRs and LASRa para el análisis.



Speckle tracking bidimensional de la auricular izquierda. Curva de strain rate que muestra la onda sistólica positiva LASRs y el peak de la onda negativa en relación a la contracción auricular (LASRa).

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Power and Sample size calculations versión 2.1.31 considerando como referencia los datos de Di Salvo et al 14. Con una potencia de 90%, error alfa de 5% los grupos debían ser al menos de 10 sujetos. Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las continuas como promedios \pm ES. Para evaluar diferencias entre grupos se utilizó chi-cuadrado o t-Student según correspondía y para la evaluación de correlaciones se utilizó el método de Pearson.

Resultados

Se incluyeron 15 sujetos por grupo de edad promedio de 13 años, 47% hombres sin diferencia entre ambos grupos. El z-score del grupo control fue $0,1 \pm 0,05$ versus $1,9 \pm 0,16$, $p < 0,01$ del grupo con sobrepeso. No presentaron diferencias en el estudio de la presión arterial. Los pacientes con sobrepeso presentaron un mayor diámetro indexado de la AI respecto del grupo control $19 \pm 0,5$ mm versus $21 \pm 0,9$, $p = 0,03$. No presentaron otras diferencias en el estudio de dimensiones de cavidades cardíacas ni en la evaluación de la función diastólica del VI. Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y ecocardiográficas

	Controles (15)	Sobrepeso (15)	p
Edad (años)	13 \pm 0,2	13 \pm 0,2	0,4
Hombres (%)	47%	47%	0,6
IMC	19 \pm 0,5	29 \pm 1	< 0,01
z IMC	0,1 \pm 0,05	1,9 \pm 0,16	< 0,01
PAS (mmHg)	109 \pm 1,9	114 \pm 2,8	0,5
Índice masa VI (g/m ²)	56 \pm 2,2	63 \pm 2,7	0,07
Volumen AI (mL/m ²)	18 \pm 1	19 \pm 2	0,2
DiámetroAI (mm/m ²)	19 \pm 0,5	21 \pm 0,9	0,03
E/A	2,2 \pm 0,2	2,2 \pm 0,1	0,8
TD (msec)	161 \pm 6	171 \pm 10	0,4
E/e'	7 \pm 0,3	7,5 \pm 0,3	0,5

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; TD: tiempo de desaceleración.

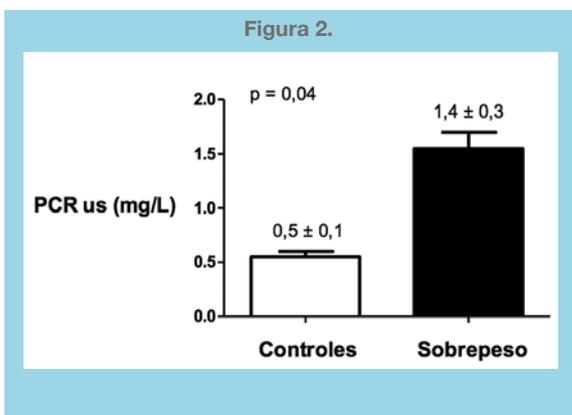
No hubo diferencias significativas en los parámetros de evaluación metabólica entre ambos grupos. Tabla 2.

Tabla 2. Estudio metabólico

	Controles (15)	Sobrepeso (15)	p
Glicemia (mg/dL)	85 \pm 1,7	83 \pm 1,4	0,4
Colesterol total (mg/dL)	141 \pm 5	152 \pm 5	0,2
Colesterol LDL (mg/dL)	74 \pm 5	89 \pm 4	0,04
Colesterol HDL (mg/dL)	53 \pm 4	44 \pm 2	0,07
Triglicéridos (mg/dL)	69 \pm 14	89 \pm 8	0,2

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; TD: tiempo de desaceleración.

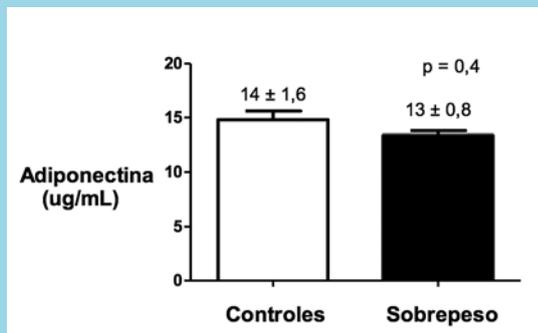
Los pacientes con sobrepeso presentaron significativamente mayores niveles de PCR us respecto del grupo control, $0,5 \pm 0,1$ mg/L versus $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,04$. No presentaron diferencias significativas en los niveles de adiponectina. Figuras 2 y 3.



PCRus en adolescentes con sobrepeso versus sin sobrepeso.



Figura 3.

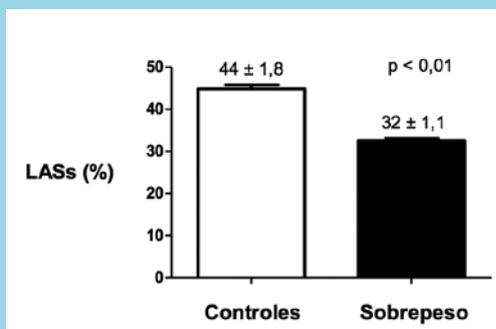


Niveles de adiponectina en adolescentes con sobrepeso versus sin sobrepeso.

En el estudio de función auricular izquierda los pacientes con sobrepeso presentaron disminución significativa de la función de conducto y contráctil tanto en el estudio con strain (Figuras 4 y 5) y strain rate (Figuras 6 y 7).

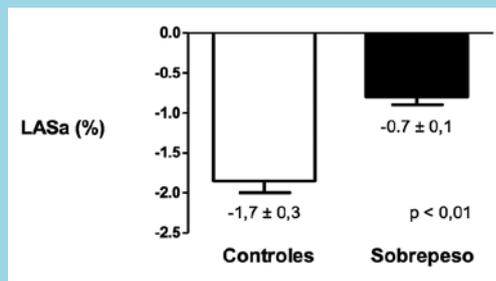
Se obtuvo una correlación negativa significativa entre los niveles de PCR us y la onda s en el estudio con strain (r: -0,62; p < 0,01) y strain rate (r: -0,58; p = 0,02) Figuras 8 y 9. No se encontraron correlaciones significativas con la onda a ni con los niveles de adiponectina.

Figura 4.



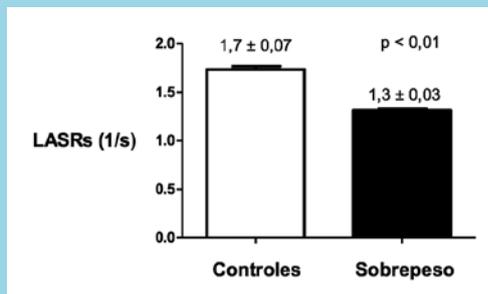
LASs en adolescentes con sobrepeso versus sin sobrepeso.

Figura 5.



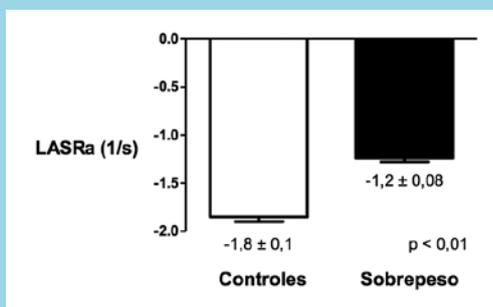
LASa en adolescentes con sobrepeso versus sin sobrepeso.

Figura 6.



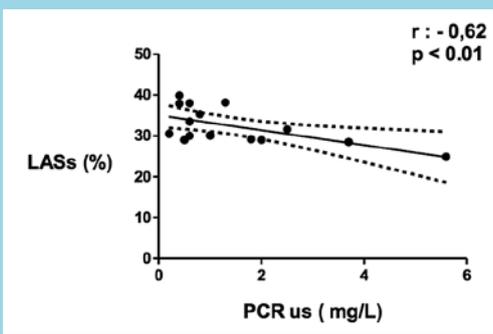
LASRs en adolescentes con sobrepeso versus sin sobrepeso.

Figura 7.



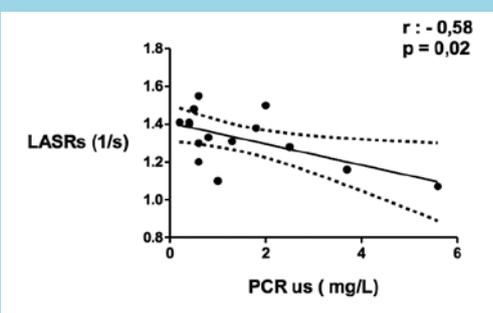
LASRa en adolescentes con sobrepeso versus sin sobrepeso.

Figura 8.



Correlación entre LASs y niveles de PCRus en adolescentes con sobrepeso.

Figura 9.



Correlación entre LASRs y niveles de PCRus en adolescentes con sobrepeso.



Discusión

Nuestro estudio muestra que el strain y strain rate AI, dos herramientas de evaluación de la función auricular, se encuentran significativamente reducidos en adolescentes obesos. Este hallazgo complementa numerosos estudios que evidencian que la obesidad se asocia a cambios preclínicos en la estructura y función cardíaca y demuestra que estos pueden manifestarse desde etapas precoces de la vida²⁶⁻²⁸. Ambos parámetros ecocardiográficos se asocian a inflamación subclínica, determinada por PCRus en estos niños. Esta relación no había sido descrita en la literatura.

Es interesante notar que las diferencias de strain y strain rate entre pacientes obesos y controles no se acompañaron de diferencias en la función diastólica evaluada por los patrones de flujo mitral y doppler tisular. Tampoco se observó diferencias significativas en el volumen AI y sólo hubo una pequeña, aunque significativa diferencia en el diámetro auricular. Esto sugiere que las presiones de llenado elevadas del VI no constituyen el mecanismo principal en el desarrollo de disfunción auricular izquierda, o al menos no parecen jugar un rol relevante en las etapas iniciales del proceso. Dentro de los mecanismos alternativos se ha prestado importante atención al rol de la inflamación, ya que los pacientes con FA tienen niveles más elevados de PCRus²⁹⁻³¹ y los agentes antiinflamatorios como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora y los esteroides pueden prevenir la recurrencia de FA después de una cirugía cardíaca o post cardioversión³²⁻³⁴. En los individuos obesos existe evidencia de que el aumento del tejido adiposo se asocia a un estado inflamatorio de baja cuantía, pero crónico, evidenciado por un aumento de IL-6 y PCRus³⁵⁻³⁷. Se postula que este estado inflamatorio sistémico participa en la patogenia de la enfermedad aterosclerótica prematura y es posible que pueda jugar un rol en el remodelado auricular y en el desarrollo de FA^{31,36}. La grasa epicárdica es una fuente importante de mediadores inflamatorios y adipocitoquinas, que pueden producir directamente remodelado eléctrico y estructural de la aurícula³⁷. Malavazos et al., demostraron que los niveles de proteína quimiotáctica de los monocitos 1 y del complejo IL-6/receptor soluble de IL-6 se correlacionan estrechamente con el espesor de la grasa epicárdica³⁸ y Kremen et al., detectaron altas concentraciones de citocinas inflamatorias en la grasa

epicárdica de pacientes sometidos a cirugía cardíaca³⁹. Dado que la grasa epicárdica está en contacto directo con la AI y las venas pulmonares, su rol puede ser clave en la iniciación de la FA. En concordancia con estos datos, nuestro estudio demostró que el deterioro de la función AI, manifestado por una disminución del strain y strain rate AI, en adolescentes obesos se correlaciona con un estado inflamatorio aumentado, expresado por niveles significativamente más elevados de PCRus.

No se encontró asociación entre el strain o strain rate auricular en nuestros pacientes y los niveles de adiponectina. Esta es una hormona derivada del tejido adiposo con propiedades antidiabéticas, antiaterogénicas y antiinflamatorias y se le ha atribuido un rol protector contra la fibrosis y remodelación miocárdica patológica. Los niveles plasmáticos de adiponectina se encuentran disminuidos en los individuos obesos y se postula que este es un factor que contribuye al remodelado auricular^{40,41}. El hecho de no encontrar una diferencia significativa en nuestro grupo de estudio, pudiera deberse al hecho que la adiponectina en los niños obesos hombres pareciera empezar a disminuir recién después de la pubertad, como fue publicado por nuestro mismo grupo recientemente²⁴. Por lo mismo, se requieren futuros estudios que permitan aclarar la eventual relación de la adiponectina, la función AI y el desarrollo de la FA en pacientes obesos.

Dentro de las limitaciones de este estudio creemos que habría sido valioso el incorporar marcadores de fibrosis miocárdica como el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I, un marcador de la degradación del colágeno tipo I, o el péptido N-terminal del procolágeno tipo III, un marcador de síntesis del colágeno tipo III.

En conclusión, hemos demostrado no sólo alteraciones estructurales y funcionales en la AI de niños obesos, sino que también demostramos asociación a alteraciones de tipo bioquímico. La importancia de estos hallazgos radica en que la obesidad es un factor de riesgo totalmente modificable. Como vemos, el sustrato responsable de su génesis comienza a establecerse precozmente durante la vida del individuo, lo que refuerza la necesidad de establecer estrategias eficaces y agresivas para prevenir la obesidad infantil en nuestro país. La corrección de estas alteraciones estructurales y funcionales que se producen en el corazón del niño y adolescente obeso, podrían traducirse en un impacto importante en la incidencia futura de enfermedades tan deletéreas como la FA del adulto.



Referencias:

1. ARNAIZ P, ACEVEDO M. Arterioesclerosis subclínica, factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en niños obesos chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2007;78: 135-142.
2. Estadística Junta Nacional de auxilio escolar y becas (JUNAEB) 2006.
3. MUST A, JACQUES PF, DALLAL GE, BAJEMA CJ, DIETZ WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327:1350-5.
4. FREEDMAN DS, KHAN LK, DIETZ WH, SRINIVASAN SR, BERENSON GS. Relationship of childhood obesity to coronary Heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108: 712-8.
5. COOK S, WEITZMAN M, AINGUER P, NGUYEN M, DIETZ WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
6. HUBERT HB, FEINLEIB M, MCNAMARA PM. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
7. KENCHIAIAH S, EVANS JC, LEVY D. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305-13.
8. GATES P, GENTILE C, SEALS D, CHRISTOU D. Adiposity contributes to differences in left ventricular structure and diastolic function with age in healthy men. *J Clin Endocrinol and Metab* 2003; 88: 4884-4890.
9. ROWLAND TW. Effect of obesity on cardiac function in children and adolescents: a review. *J Sports Science and Med* 2007; 6: 319-326.
10. CHINALI M, DE SIMONE G, ROMAN M, LEE E, BEST L, HOWARD B, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents The Strong Herat Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 47: 2267-73.
11. AYER JG, SHOLLER GF, CELERMAJER DS. Left atrial size increases with body mass index in children. *Int J Cardiol*. 2010; 141: 61-7
12. SARAIVA RM, DEMIRKOL S, BUAKHAMSRI A, GREENBERG N, POPOVIĆ ZB, THOMAS JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 172-80.
13. HEO JA, HONG YM. Left Ventricular systolic function by tissue doppler imagin and strain rate imaging in obese adolescents. *J Korean Pediatr Cardiol Soc* 2005; 9: 145-154.
14. DI SALVO G, PACILEO G, DEL GIUDICE EM, NATALE F, LIMONGELLI G, VERRENGIA M, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imagin study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2689-95.
15. WANG TJ, PARISE H, LEVY D. Obesity and the risk of newonset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292:2471-7.
16. LIN YK, CHEN YJ, CHEN SA. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2010;74:1026-9.
17. PASCUAL DA, SORIA F, VICENTE T. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricle function. *Heart* 2003; 89:1152-6.
18. PRITCHETT AM, MAHONEY DW, JACOBSEN SJ, RODEHEFFER RJ, KARON BL, REDFIELD MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 87-92.
19. ENGELMANN MD, SVENDSEN JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-92.
20. BOOS CJ, ANDERSON RA, LIP GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
21. FORD ES, MOKDAD AH, GILES WH, BROWN DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003; 52: 2346-52.
22. CDC.gov. 2000 CDC Growth Charts. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
23. National High Blood Pressure Education Program. Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
24. ARNAIZ P, ACEVEDO M, BARJA S, AGLONY M, GUZMÁN B, CASSIS B. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2010; 138:138-44.
25. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
26. SUNG JK, KIM JY. Obesity and preclinical changes of cardiac geometry and function. *Korean Circ J*. 2010 Feb;40:55-61.
27. AYER JG, SHOLLER GF, CELERMAJER DS. Left atrial size increases with body mass index in children. *Int J Cardiol* 2010;141:61-7.
28. URBINA EM, GIDDING SS, BAO W, PICKOFF AS, BERDUSIS K, BERENSON GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and



- young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*.1995; 91:2400–2406
29. CHUNG MK, MARTIN DO, SPRECHER D. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104: 2886–91.
30. MCCABE JM, SMITH LM, TSENG ZH. Protracted CRP elevation after atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 1146–51.
31. ACEVEDO M, CORBALÁN R, BRAUN S, PEREIRA J, NAVARRETE C, GONZALEZ I. C-reactive protein and atrial fibrillation: “evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia”. *Int J Cardiol*. 2006 Apr 14; 108: 326–31.
32. PATTI G, CHELLO M, CANDURA D. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–61.
33. UENG KC, TSAI TP, YU WC. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–8.
34. GOLDSTEIN RN, RYU K, KHRESTIAN C, VAN WAGONER DR, WALDO AL. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 19: 74–81.
35. FORD DS. C reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. *Circulation* 2003; 108: 1053–8.
36. FONTANA L, EAGON JC, TRUJILLO ME. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese subjects. *Diabetes* 2007; 56: 1010–3.
37. ACEVEDO M, ARNAIZ P, BARJA S, BAMBS C, BERRIOS X, GUZMAN B. Relationship of C-reactive protein to adiposity, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in healthy children. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1051–8
38. MALAVAZOS AE, ERMETICI F, COMAN C, CORSI MM, MORRICONE L, AMBROSI B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2007;121:132–4.
39. KREMEN J, DOLINKOVA M, KRAJICKOVA. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4620–7.
40. SHIMANO M, SHIBATAR, TSUJI Y, KAMIYAH, UCHIKAWA T, HARATA S, et al. Circulating adiponectin levels in patients with atrial fibrillation. *Circ J*. 2008; 72: 1120–4.
41. YBARRA J, RESMINI E, PLANAS F, NAVARRO-LÓPEZ F, WEBB S, POU JM, et al. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg*. 2009; 19: 1324–32.

+HELP

Una decisión Vital



Orientación Médica
Telefónica 24 horas



Moderna
Central Médica



Asistencia Médica de
Emergencia o
Urgencia en el lugar
de los hechos



Móviles pediátricos
y de adultos de alta
complejidad

Infórmese llamando al 600 6310 310 o en www.help.cl



Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. Experiencia preliminar

Carolina Jeria¹, Rodrigo Hernández¹, Claus Benn²

¹ Hospital Clínico FACH

² Universidad de Chile, Facultad de Medicina, ICBM

Recibido el 3 marzo 2011 / Aceptado el 6 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 104 - 112

Resumen:

Antecedentes: La variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) es un indicador de la modulación que ejerce el sistema nervioso autónomo, el que puede ser analizado en los dominios de tiempo y de frecuencia. La disminución de VRC posterior al infarto agudo al miocardio con SDST se ha demostrado que se asocia a un aumento de muerte cardiovascular y arritmias ventriculares.

Objetivo: evaluar si una disminución de la VRC se correlaciona con el TIMI Risk Score y los marcadores séricos de daño miocárdico (CK mb masa y troponina T) de los pacientes que cursan con un SCA sin SDST.

Métodos: Se incorporaron pacientes con el diagnóstico de SCA sin SDST dentro de las primeras 24 horas de hospitalización, en ritmo sinusal. Se excluyeron a pacientes con infarto miocárdico previo, insuficiencia cardíaca (NYHA III o IV), comorbilidad severa y arritmias. Se consignaron las características basales de los pacientes, el puntaje TIMI, los valores de las CK mb masa y troponinas. La VRC se obtuvo mediante un registro del ritmo cardíaco con el monitor Polar S810 durante 5 minutos en decúbito dorsal

y se realizó el procesamiento de los datos con el software HRV Analysis 1.1.

Resultados: Se reclutaron 14 pacientes. Se observó una disminución significativa de los parámetros de VRC en relación a los valores definidos normales, para el dominio de tiempo (RR 902 ms, SD 23.41 ms, RMSSD 23.28 ms, pNN50 6%). El análisis del grupo de pacientes que presentaron marcadores séricos de daño miocárdico positivos, obtuvo una correlación significativa con los parámetros de VRC en el dominio de frecuencia (alta frecuencia: HF 22.7 ms² p:0.008, baja frecuencia: LF 66.9 u.n. p:0.016). El grupo de pacientes con CK mb masa elevada y troponinas positivas, registró valores significativamente menores de alta frecuencia (HF) y promedios significativamente mayores de las variables de baja frecuencia (LF), en relación al grupo CK mb masa baja y troponina negativa. Esto refleja un predominio de la regulación que ejerce del sistema nervioso simpático sobre la VRC y una disminución de la regulación parasimpática en este grupo de pacientes.

Conclusión: La evaluación de la VRC en un registro de 5 minutos en los pacientes con SCA sin SDST sugiere una disminución de la actividad del SNA parasimpático.

Correspondencia:

Dra. Carolina Jeria
Hospital Clínico FACH
carolajeria@gmail.com



Alterations in heart rhythm variability in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: preliminary report

Background: Heart rhythm variability (HRV) is an indicator of autonomous nervous system modulation, which may be analyzed in both time and rate domains. A decrease in HRV following ST segment elevation acute myocardial infarction has been shown to be associated to increased cardiovascular mortality and ventricular arrhythmias.

Aim: To evaluate whether a decreased HRV is correlated to myocardial damage markers (CK MB mass and Troponin t) in patients with a non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)

Methods: Patients with NSTEMI-ACS in sinus rhythm within 24 hours of admission were included. We excluded patients with prior MI, heart failure class III or IV, arrhythmias or severe co-morbidity. Clinical characteristics, CK MB mass and serum troponin levels were determined. HRV was measured in a 5 min recording using the Polar S810 monitor with the patient lying flat. The software HRV Analysis 1.1 was used to process HRV data.

Results: 14 patients were studied. In comparison with normal reference values, HRV in the time domain was significantly decreased (RR 902 ± 23.4 ms; RMSSD 23.38 ms; pNN50 6%). Patients with positive myocardial damage markers exhibited altered HRV parameters in the frequency domain (high frequency: HF 22.7 ms² p:0.008, low frequency: LF 66.9 u.n. p:0.016). Patients with high CK MB mass and elevated troponin levels had significantly lower high frequency values and significantly increased means for low frequency variables, compared to patients with normal CK MB mass and troponin levels. These findings reflect an increased sympathetic drive on HRV along with a decreased parasympathetic regulation in these patients.

Conclusion: Changes in 5 min recordings of HRV suggest a decreased activity of the para sympathetic system in patients with NSTEMI-ACS

Key words: Heart rhythm variability, acute coronary syndrome.

Introducción

La variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) es la desviación de la media que los latidos cardíacos presentan en un determinado período de tiempo¹ y representa una fina sintonía de los mecanismos de control del sistema autónomo del ritmo cardíaco latido a latido. Los eferentes simpáticos y vagales en el nodo sinusal tiene una participación constante y son modulados de manera central (centros respiratorios y vasomotor) y periférica (oscilación de la presión arterial, movimientos respiratorios y sistema humoral) lo que determina un acortamiento o alargamiento del ritmo sinusal en cada latido.

En la evolución del infarto agudo del miocardio (IAM) y en la insuficiencia cardíaca, un factor determinante en la sobrevida parece ser la disfunción en el equilibrio simpático-parasimpático, con un aumento de actividad simpática y/o una disminución de actividad parasimpática. La medición de la VRC corresponde a una técnica no invasiva y de bajo costo que ha demostrado ser un indicador pronóstico en el IAM con SDST^{2,3,4,5}; asimismo la disminución de la VRC en los pacientes con angina inestable e IAM sin SDST se relaciona con el aumento de morbimortalidad cardiovascular a corto y mediano plazo^{6,7}.

De acuerdo al consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología (Task Force) existen fundamentalmente dos períodos

validados de registro del ritmo cardíaco: en 5 minutos y en 24 horas⁸. Existen numerosas formas de análisis de la VRC que pueden ser agrupadas de la siguiente forma:

1. Análisis en el Dominio del Tiempo.

Utiliza medidas estadísticas, como la desviación estándar y la media aritmética para la cuantificación de los intervalos RR adyacentes de una serie temporal, que en ritmo sinusal incluyen a todos los intervalos entre complejos QRS. Esta forma de tratamiento de los datos resulta la más sencilla, pero impide distinguir cuál es la influencia autonómica dominante. No se detallará la nomenclatura de estas variables, ya que excede el objeto del trabajo y se puede obtener del documento de consenso Task Force.⁸

2. Análisis en Dominio de Frecuencia

a) Métodos no lineales: Scattograma (Diagrama de Poincaré). Es una representación en dos dimensiones en la cuál cada intervalo RR es graficado en función del intervalo RR que lo precede.

b) Métodos espectrales. Permiten obtener información concreta de la modulación que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre la VRC. Es representada en las siguientes bandas de frecuencia:

- ULF (ultra baja frecuencia) < 0,003 Hz
- VLF (muy baja frecuencia) < 0,04 Hz
- LF (baja frecuencia): 0,04-0,15 Hz



- HF (alta frecuencia): 0,15-0,40 Hz
- VHF (muy alta frecuencia) 0,40-1,00 Hz

La interpretación fisiológica de las bandas de frecuencia se puede resumir como sigue:

ULF: Expresa el ritmo circadiano de la VRC en registros de larga duración. Durante un registro de 24 horas el 90% de la VRC podría estar condicionada por los espectros de ULF y VLF.

VLF: En la actualidad no se sabe con exactitud el mecanismo fisiológico que regula el componente VLF.

LF: Refleja la estimulación o tono simpático, con modulación del parasimpático y en menor medida por el sistema renina-angiotensina, vasopresina y óxido nítrico.

HF: refleja la modulación del sistema parasimpático (tono vagal) sobre la VRC⁹.

Banda de muy alta frecuencia (VHF): Aparece en los registros durante la realización de ejercicio físico intenso. Su representación fisiológica necesita ser demostrada.

Cociente LF/HF: Es un indicador fiable del balance autonómico en reposo.^{10,11} Valores sobre este rango normal indicarán un mayor predominio simpático y valores por debajo reflejarán un mayor predominio parasimpático.

En la figura 1 se muestran los valores normales de los índices de VRC de acuerdo a la Task Force⁸.

Variable	Units	Normal Values (mean±SD)
Time Domain Analysis of Nominal 24 hours ¹⁸¹		
SDNN	ms	141±39
SDANN	ms	127±35
RMSSD	ms	27±12
HRV triangular index		37±15
Spectral Analysis of Stationary Supine 5-min Recording		
Total power	ms ²	3466 ±1018
LF	ms ²	1170±416
HF	ms ²	975±203
LF	nu	54±4
HF	nu	29±3

Valores normales de los parámetros de VRC. Reproducida de Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology (1996).

Tradicionalmente la forma de obtener los intervalos RR para el análisis de variabilidad ha sido mediante la grabación de electrocardiograma (ECG) continuo de 3 o 12 derivaciones y la detección de los complejos QRS. Sin embargo, en las últimas décadas se ha desarrollado el monitoreo del ritmo cardíaco inalámbrico, entre los que destaca el dispositivo Polar S810®, que puede grabar intervalos RR para el posterior análisis de VRC12. Éste consta de un electrodo sujeto a una correa elástica

que se posiciona en el tórax del paciente y detecta los intervalos RR con una resolución de 1 ms; a su vez esta información es transmitida mediante radiofrecuencia al receptor que puede posicionarse en la muñeca del paciente. Posteriormente la información es transmitida mediante un cable a un computador con el software HRV Analysis 1.1, que procesa los datos y entrega la información de VRC del paciente estudiado. La validación de medición del dispositivo Polar S810 para la medición de los intervalos RR y el subsecuente análisis de la VRC en relación al “gold standard” del ECG, fue demostrada primero en ejercicio de baja intensidad¹² y recientemente en reposo en posición supina¹³. No se han reportado estudios con grabaciones de corta duración del ritmo cardíaco con el monitor inalámbrico de VRC Polar S810 ® en pacientes con síndrome coronario agudo. El registro de corta duración del ritmo cardíaco en un equipo inalámbrico y el posterior análisis de la VRC, podría tener utilidad en la toma de decisiones clínicas en el paciente recientemente admitido en el hospital por un síndrome coronario agudo y además ser una herramienta complementaria para definir el pronóstico de este tipo de pacientes.

El objetivo del presente trabajo es evaluar si existe una correlación entre la VRC en un registro de cinco minutos, con el TIMI Risk Score y los marcadores séricos de daño miocárdico (CK mb masa y troponina T) de los pacientes que cursan con un SCA sin SDST.

Métodos

Corresponde a un estudio descriptivo de una serie de casos.

1. Pacientes

Se incluyeron pacientes ingresados en el Hospital Clínico Gral. Dr. Raúl Yazigi desde diciembre 2007 a marzo del 2008, dentro de las primeras 24 horas de hospitalización, en ritmo sinusal y con el diagnóstico de ingreso de síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST de acuerdo a los criterios establecidos por las guías de la AHA-ACC¹⁴: dolor precordial característico, asociado o no a cambios electrocardiográficos (infradesnivel del segmento ST o inversión de la onda T). Se consideraron como criterios de exclusión el desarrollo de onda Q en el ECG, así como infarto agudo al miocardio ocurrido dentro de los 21 días previos, angioplastia coronaria dentro los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca (NYHAFC III o IV), enfermedad severa crónica, presencia de fibrilación auricular, extrasístoles



ventriculares o supraventriculares frecuentes, marcapaso uni o bicameral, desfibrilador o resincronizador, insuficiencia renal con creatinina de ingreso > 2.0 mg/dL, shock, ventilación mecánica y dolor por cualquier causa en el momento de la medición. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital.

2. Recolección de datos

Clínicos

Se consignaron las características basales y antecedentes médicos de los pacientes incluidos en el estudio, como los datos demográficos, clínicos, bioquímicos y diagnósticos previos. Se consideró como portadores de hipertensión arterial a quienes se les había diagnosticado, según el séptimo reporte del JNC¹⁵. Se definió diabetes de acuerdo a los criterios establecidos en el reporte The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus¹⁶. Se consideró dislipidemia según los límites de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL definidos por la ATP III¹⁷.

A cada paciente se le calculó el puntaje TIMI para síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o angina inestable¹⁸.

ECG, bioquímicos e imágenes

Se analizaron la serie de ECG realizados a cada paciente en el servicio de urgencia y posteriormente cada 6 horas durante las primeras 24 horas de hospitalización. La depresión del segmento ST fue considerada a 80 ms después del punto J. Tanto la inversión del segmento ST así como la inversión de las ondas T se consideraron significativas si ocurrían en dos derivaciones adyacentes y de por lo menos 0.1mV.

Se realizaron tomas de muestras sanguíneas para el análisis de CK MB masa y troponina T de acuerdo al protocolo para los pacientes con dolor torácico del Hospital FACH que las considera al ingreso y cada seis horas hasta obtener el primer descenso en el valor de la CK MB masa. El valor superior de corte que utiliza el laboratorio para la CK MB masa es 4.9 pg/dL y para la troponina T es 0.01 pg/dL. Para el análisis de los datos se consignaron los marcadores séricos de daño miocárdico que fueron tomados 6 horas posterior al ingreso del paciente al servicio de urgencias. La medición de CK MB masa y troponina T en el suero de los pacientes se realizó con un analizador Hitachi por el método de inmunoensayo Elicsys 2010. (Roche medical).

Variabilidad del ritmo cardíaco

Se obtuvo la grabación del ritmo cardíaco de cada pa-

ciente mediante el monitor inalámbrico Polar S810®. Se registraron grabaciones de 5 minutos a cada paciente en posición de decúbito supino, en reposo, sin hablar, sin dolor, a una temperatura ambiente confortable (19 - 21°C). La información del monitor Polar fue transferida al Software Polar Precision Performance mediante un puerto USB infrarrojo y los datos de los intervalos RR fueron exportados en formato TXT para ser procesados en el software HRV Analysis 1.1.

Se realizó una selección de 300 latidos de los 5 minutos de grabación. Se obtuvieron los análisis en el dominio de tiempo y en el dominio de frecuencia que son presentados por el software, como se muestra en la figura 5 para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

3. Análisis estadístico

Se calcularon los promedios de todos los parámetros de VRC con sus respectivas desviaciones estándar. Se realizó una correlación múltiple con el análisis de Spearman entre los parámetros de VRC (HF, LF, VLF, LF/HF, Pot Total, RMSSD, NN50, PNN50, SD1, SD2) y el puntaje TIMI, los valores de CK masa y troponina T. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Se realizó una subdivisión de los pacientes en grupos pares entre las variables que evaluaron severidad del síndrome coronario agudo según mayor o menor gravedad como sigue: pacientes con troponina T positivas (> 0,011 pg/dL) o negativas (0,010 pg/dL); CK masa alta (> 3,6 pg/dL) o baja (< 3,6 pg/dL); TIMI score mayor o igual a 3 o inferior a éste valor (Tabla 1). Se compararon los promedios de todos los parámetros de VRC de cada uno de estos pares grupos de pacientes, mediante prueba "t" de Student para muestras independientes. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Tabla 1: Subdivisión grupos de pacientes según puntaje TIMI, valores de troponina T y CK masa y lesiones angiográficas, para el análisis de promedios de los parámetros de VFC.

TIMI	Puntaje	Troponinas	Valor (pg/dl)	CK MB masa	Valor (pg/dl)
Bajo	0-2	Normales	< 0,1	Baja	< 3,6
Alto	≥ 3	Elevadas	> 0,01	Alta	> 3,6

Resultados

Del total de 123 pacientes ingresados en la unidad coronaria del hospital FACH desde diciembre 2007 a marzo 2008, hubo 25 pacientes con diagnóstico de SCA sin SDST. De ellos se excluyeron 4 por presentar



fibrilación auricular y 5 por enfermedad crónica severa o insuficiencia renal. En total 14 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron formar parte del estudio. Las características basales se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultado de las características basales de los pacientes.

Variable	Pacientes
Edad promedio – años (rango)	65,4 (48 - 88)
Sexo – n° (%)	9 hombres (64,2)
HTA – n° (%)	12 (85,7)
Diabetes – n° (%)	3 (21,4)
Dislipidemia – n° (%)	9 (64,2)
Fumadores activos – n° (%)	3 (21,4)
Historia de fármacos – n° (%)	
•Aspirina	10 (71,4)
•Betabloqueadores	3 (21,4)
•IECA o ARAII	11 (78,6)
Cardiopatía coronaria conocida* – n° (%)	4 (28,5)
Alteraciones ECG** – n° (%)	5 (35,7)
TIMI – promedio (DS)	3,2 (1,62)
Troponina T – promedio (DS)	0,116 (1,19)
CK masa - promedio (DS)	7,77 (5,14)

Los valores presentados corresponden a los promedios de la variable indicada. Entre paréntesis se muestra el porcentaje (%) de la variable en relación al total de pacientes o la desviación estándar (DS), según corresponda. HTA: hipertensión arterial. IECA: inhibidor enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonista de receptor de angiotensina. *: Antecedente de lesiones coronarias > 50% o prueba de isquemia positiva (cintigrama miocárdico de perfusión estrés-reposo o ecocardiografía de estrés **: infradesnivel del segmento ST > o igual a 1mm o inversión de la onda T que no tenía en ECG previos. ECG: electrocardiograma.

Se realizó el análisis de variabilidad del ritmo cardíaco, tanto en los dominios de tiempo como de frecuencia. Se obtuvo en la totalidad los pacientes una significativa disminución de todos los parámetros de variabilidad: promedios y desviaciones estándar en relación a los valores definidos normales. Los resultados se exponen en las tablas 3, 4, 5 y 6.

Tabla 3: Promedio y desviaciones estándar de VRC en dominio de tiempo

FC lpm	RR ms	SD ms	RMSSD ms	NN50 count	Pnn50 %
69,27	902,5	23,41	23,88	18,28	6,11
(15,44)	(174,85)	(11,78)	(13,22)	(27,5)	(9,18)

FC: frecuencia cardíaca; Lpm: latidos por minuto; RR: intervalo RR; Entre paréntesis se muestran las desviaciones estándar.

Tabla 4: Promedio y desviaciones estándar de VRC en dominio de frecuencia.

Variable	% (DS)	ms2 (DS)	u.n. (DS)
Unidad			
VLF	34,36 (16,6)	57,64 (54,9)	
LF	34,9 (14,2)	77,42 (107,3)	55,82 (21,15)
HF	30,73 (17,7)	70,14 (73,3)	44,17 (21,15)
LF/HF	1,93 (1,8)		
PT		202,35 (224,3)	

Se muestran los promedios de las variables y entre paréntesis las desviaciones estándar (DS). VLF: banda de muy baja frecuencia, LF: banda de baja frecuencia, HF: banda de alta frecuencia, LF/HF: razón baja frecuencia/alta frecuencia, PT: poder total.

Tabla 5: Correlación significativa en el grupo de pacientes con CK masa elevada con algunas variables de VRC en dominio frecuencia. P: Valor P, R de pearson.

	LF (ms2)	HF (ms2)	Pot Total	RRTI
R	0,883	0,952	0,910	0,815
P	0,020	0,003	0,012	0,048

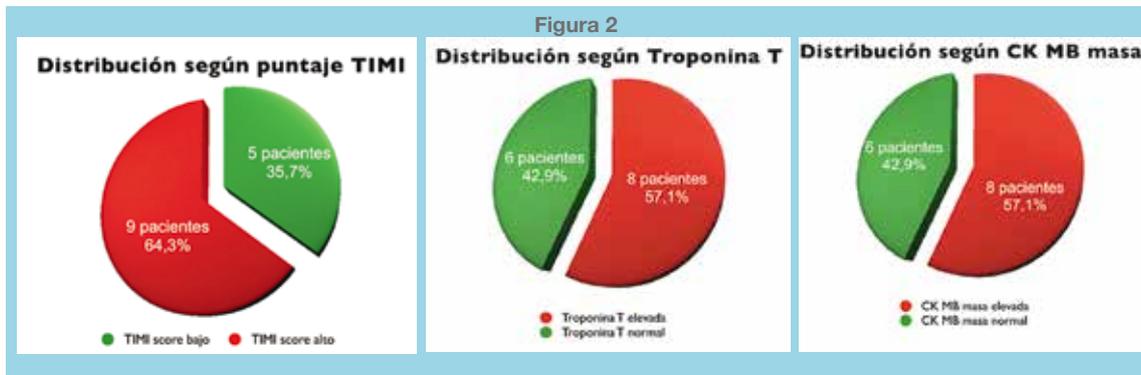
Tabla 6: Correlación significativa en el grupo de pacientes con Troponina positiva con algunas variables de VRC en dominio frecuencia. P: Valor P, R de pearson.

	VLF (ms2)	LF (ms2)	HF (ms2)	PT (ms2)	SD (ms)	RMSSD (ms)	RRTI	SD2 (ms)
R	0,871	0,774	0,876	0,902	0,828	0,722	0,886	0,744
P	0,005	0,024	0,004	0,002	0,011	0,043	0,003	0,034

En el grupo del total de los pacientes incluidos en el presente estudio no se encontró una correlación significativa en el análisis de Spearman, entre los componentes de variabilidad del ritmo cardíaco y la severidad en la presentación del síndrome coronario agudo sin SDST, definida por score TIMI, CK MB masa y troponina T.

Al realizar la división según mayor o menor gravedad de presentación del SCA en los pacientes según TIMI, CK MB y Troponina, se obtuvo los subgrupos mostrados en la figura 2. Es así como fueron 9 pacientes que registraron TIMI > 3 (64,3%) y 6 pacientes con CK MB masa elevada y troponina positiva (35,7%).

Se efectuó el análisis de los promedios de los parámetros de VRC de los grupos troponina T positivas o negativas, CK masa alta o baja y TIMI score mayor o igual a 3 y menor a 3 respectivamente. Se obtuvo una diferencia significativa entre los promedios de HF, VLF, LF y LF/HF para los grupos de CK masa alta y baja. El grupo de pacientes con CK MB masa alta, muestra una disminución del promedio de HF (% , ms2 y u.n.), y asimismo un aumento

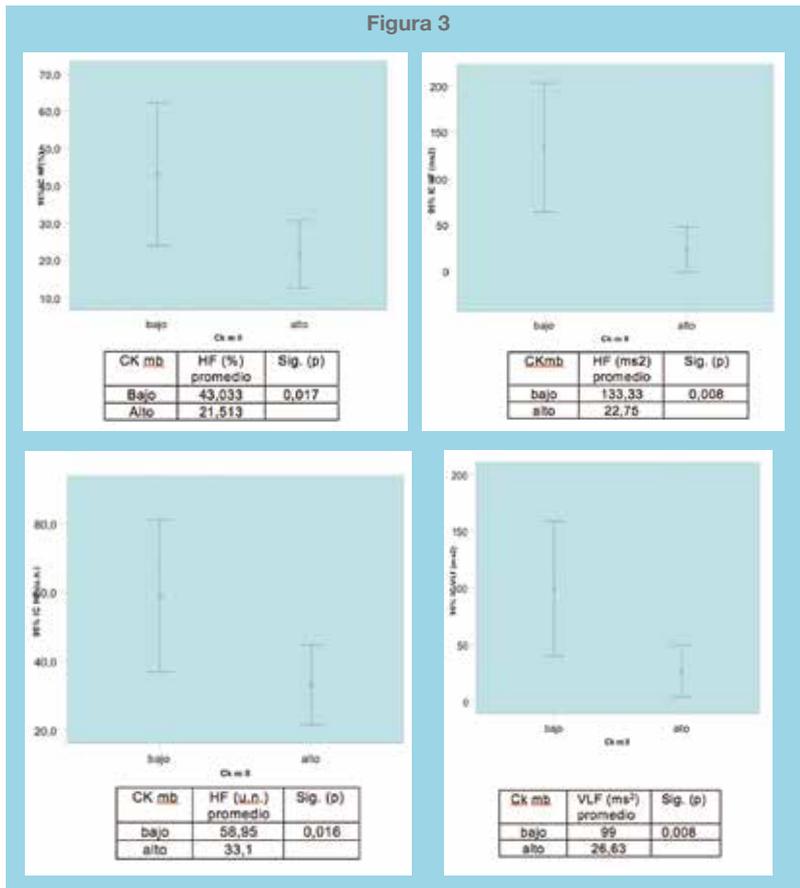


División del grupo de pacientes según gravedad de presentación del SCA según TIMI, CK MB masa y Troponina.

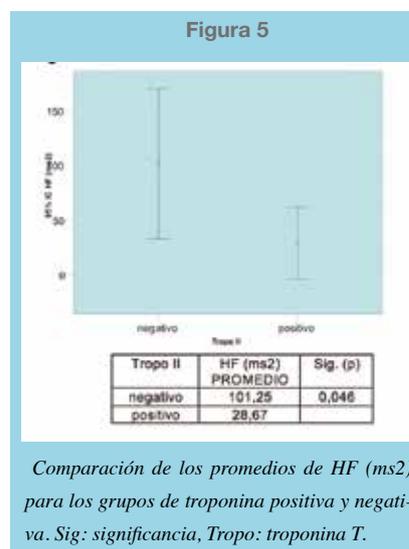
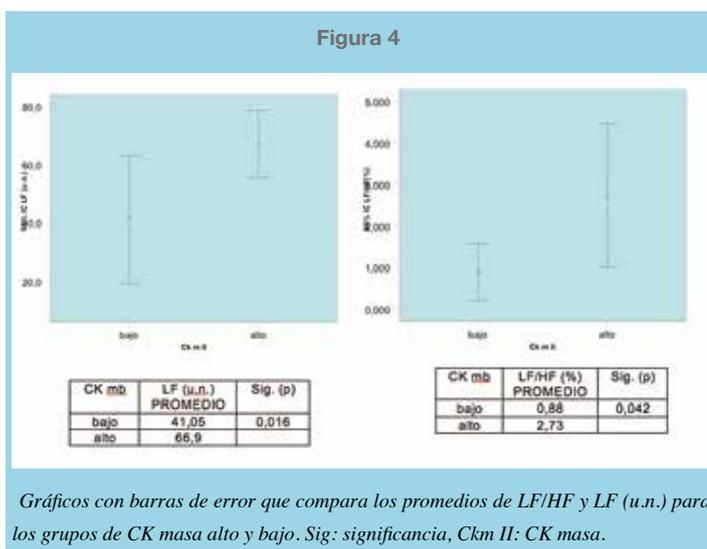
del promedio de LF (ms²). Estos resultados se muestran en las figuras 3 y 4. En la figura 5 se muestra que el grupo de pacientes con troponina T positiva tuvo un promedio de HF ms² significativamente más bajo que el grupo de pacientes con troponina T negativas.

Al realizar un análisis de correlación de Spearman entre los parámetros de variabilidad en la población de mayor riesgo, es decir los pacientes con troponina T positivas, CK masa elevada y TIMI > 3, se obtuvieron

los resultados expresados en las tablas 5 y 6 que muestran los valores de R de Pearson y P. Se observa que existe una buena correlación en el grupo de troponina T positivas con las variables LF (ms²), HF (ms²), Potencia total, RRTI. Así mismo, en el grupo de CK masa elevada se muestra una buena correlación con VLF (ms²), LF (ms²), HF (ms²), Potencia total (ms²), SD (ms), RMSSD (ms), RRTI, SD² (ms). No hubo correlación entre los pacientes con puntajes TIMI > 3 y los parámetros de VRC.



Gráficos con barras de error que compara los promedios de HF (% y ms²) y VLF (ms²) para los grupos de CK masa alto y bajo. Sig: significancia, CKm II: CK masa.



Discusión

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin SDST incluidos en el presente estudio, se observó una disminución de los valores de los diferentes parámetros que definen la VRC. El grado de disminución no obtuvo una correlación estadísticamente significativa con la severidad del síndrome coronario, expresada por el puntaje TIMI, el valor de troponina T y CK masa. La no dependencia entre estos dos grupos de variables, se puede explicar en parte por el tamaño muestral. Con un N de 14 pacientes se pueden acentuar las diferencias que debieran existir en la VRC de los pacientes por edad, género y condiciones basales.

Cabe destacar que el número de pacientes diabéticos y usuarios de fármacos betabloqueadores incluidos en el estudio, es bajo y similar al porcentaje reportado en ensayos multicéntricos que han demostrado no interferir con los resultados de morbimortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio o SCA. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes del presente estudio, éste puede ser un ítem a considerar en el análisis de VRC. Se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen una alteración de la regulación del sistema autonómico, con una leve disminución de los parámetros espectrales de la VRC que se ven considerablemente modificados en aquellos pacientes que presentan daño de órgano blanco, como en la neuropatía diabética^{22,23}.

Otra debilidad del estudio hace referencia a no tener un grupo de control, ya que si bien es cierto existen valores

poblaciones definidos como normales, puede ser de utilidad tener un rango de referencia para una muestra de pacientes de características basales similares. Sin embargo, esto no aseguraría la aleatoriedad de la muestra.

Al comparar los parámetros de VRC en los subgrupos de mayor y menor riesgo de TIMI (>3, <3), troponina T (positivas y negativas) y CK masa (altas y bajas), se observó una interesante correlación. El grupo de troponina T positivas presentó el promedio de banda de alta frecuencia (HF ms2) más baja que el grupo de troponina T negativas (figura 5). Esto implica una baja actividad parasimpática, que es considerada protectora del sistema cardiovascular. Así mismo en el grupos de CK MB masa elevada se observó una disminución del promedio de la banda de alta frecuencia (HF en %, ms2 y u.n.) y un aumento del promedio tanto de la banda de baja frecuencia (LF ms2), así como del índice LF/HF. Esto se interpreta como una disminución de la actividad parasimpática y un aumento del predominio de la actividad simpática en el grupo de pacientes con CK MB masa elevado (figuras 3 y 4). Estos hallazgos son concordantes con el comportamiento que debiera tener el sistema nervioso simpático en los síndromes coronarios agudos, con aumento de la actividad simpática y disminución parasimpática que ha sido descrita en la literatura. Existen series pequeñas de pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST en los que la disminución de VRC se correlaciona con el pronóstico y el valor predictivo de nuevos eventos cardiovasculares en el corto plazo y mediano plazo^{19,20,7}. Así también se ha descrito que la VRC combinado con otros predictores clínicos, de laboratorio y ECG de mortalidad



en IAM a 12 meses, tienen un excelente valor predictivo negativo²¹.

Recientemente se dio a conocer un trabajo que vincula la regulación de las señales adrenérgicas con la expresión de genes que controlan el metabolismo oxidativo en el músculo esquelético²⁴. Esto demuestra la relación antes supuesta entre daño miocárdico y estrés oxidativo, lo que abre otra senda en la investigación relacionada a la VRC.

Existen numerosas publicaciones acerca de VRC en las últimas décadas y entregan evidencia que ésta es una herramienta pronóstica en diferentes patologías cardiovasculares. Sin embargo, no es una medición que esté incorporada a la práctica clínica habitual. Esto probablemente se deba a que no existe consenso en la utilización de un único parámetro que refleje la VRC, sino que existen muchos índices que pueden llegar a ser confundentes para el médico. Además la disminución de la VRC en las diferentes patologías, es en muchos casos multifactorial lo que dificulta el diseño de una estrategia terapéutica específica. Un ensayo de evaluación de la VRC con intervención terapéutica es el subestudio del EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone)²⁵, que identifica a los pacientes con disminución de la VRC y muestra que se podrían beneficiar de amiodarona profiláctica post infarto agudo al miocardio, con disfunción ventricular sistólica moderada.

El registro corto de 5 minutos del ritmo cardíaco para el posterior análisis de variabilidad, está validado desde el consenso de la Sociedad Europea de Cardiología en 1996. Hay que mencionar que se limita la utilidad de los índices del dominio de tiempo, excepto RMSS (ms) y SDNN (ms), siempre que comparen registros de la misma duración en cantidad de latidos. Para grabaciones de 5 minutos

se utiliza preferentemente los métodos espectrales: HF, LF, VLF, LF/HF, poder total²⁶. Steeds²⁷ reportó la medición de VRC con holter de ECG durante 5 minutos en 164 pacientes a las 48 horas post infarto agudo. Dicho estudio demostró que la disminución de la VRC se asoció a un aumento de eventos adversos cardiovasculares.

El registro del ritmo cardíaco con el monitor Polar S810® se ha realizado en personas sanas bajo condiciones de entrenamiento cardiovascular y en sujetos en reposo en diferentes condiciones medioambientales. Como se mencionó previamente fue Francois Gamelin¹³ quién realizó la validación del equipo Polar para el análisis de VRC. No se han reportado estudios de VRC que contemplen mediciones con un monitor inalámbrico en pacientes con síndromes coronarios agudos. Es así como el presente estudio, se podría considerar una contribución en este ámbito, ya que debido al bajo costo, facilidad de registro y procesamiento de los datos, puede ser una herramienta útil en la práctica clínica, en lugares aislados o con bajos recursos. Se requieren más estudios que corroboren estos hallazgos.

Conclusión:

En los 14 pacientes que fueron parte del presente estudio con síndrome coronario agudo sin SDST sin falla ventricular, existe una relación entre la regulación del ritmo cardíaco por el sistema nervioso autónomo y la elevación de marcadores séricos de daño miocárdico.

Agradecimientos:

Kinesiólogo PhD Jorge Cancino, Dr. José Luis Vukasovic.

Referencias:

1. VUKASOVIC JL, FLORENZANO F. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: sus fundamentos fisiopatológicos y su utilidad como índice pronóstico post-infarto agudo del miocardio. Rev Med Chile 1995;123:1412-1417
2. BIGGER JT JR, FLEISS JL, STEINMAN RC, ROLNITZKY LM, KLEIGER RE, ROTTMAN JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69:891-8.
3. BIGGER JT JR., FLEISS JL, STEINMAN RC, ROLNITZKY LM, KLEIGER RE, ROTTMAN JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85:164-71.
4. CASOLO GC, STRODER P, SIGNORINI C, CALZOLARI F, ZUCCHINI M, BALLI E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. Circulation 1992; 85:2073-9.
5. KLEIGER RE, MILLER JP, BIGGER JT JR., MOSS AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256-62.
6. LORICCHIO ML, DI CLEMENTE D, SACCONI V,



- VENTURI P, BORGHI A, BUGIARDINI R. Prognostic value of heart rate variability in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 21:197A.
7. LANZA GA, CIANFLONE D, REBUZZI AG, ANGELONI G, SESTITO A, CIRIELLO G, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart* 2006; 92:1055-1063.
 8. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
 9. POMERANZ B, MACAULAY RJ, CAUDILL MA, KUTZ I, ADAM D, GORDON D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151-3.
 10. PAGANI M, PAGANI M, MONTANO N, PORTA A, MALLIANI A, ABOUD FM, BIRKETT C, et al. Relationship Between Spectral Components of Cardiovascular Variabilities and Direct Measures of Muscle Sympathetic Nerve Activity in Humans. *Circulation* 1997; 95: 1441 – 1448.
 11. JENSEN-URSTAD K, JENSEN-URSTAD K, STORCK N, BOUVIER F, ERICSON M, LINDBLAD LE, JENSEN-URSTAD M, et al. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand*. 1997; 160: 235-241.
 12. KINGSLEY M, LEWIS MJ, MARSON RE. Comparison of polar 810 s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int. J. Sports Med*. 2005; 26:39-44.
 13. GAMELIN FX, BERTHOIN S, BOSQUET L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38: 887-93.
 14. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007;116: e148-304.
 15. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
 16. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S5-S20.
 17. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
 18. ANTMAN E, COHEN M, BERNINK P, MCCABE C, HORACEK T, PAPUCHIS G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. *JAMA* 2000; 284:835-842.
 19. HUANG J, LEATHAM E, REDWOOD S, YI G, CHEN L, KASKI JC, et al. Heart rate variability is depressed in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:196A.
 20. HUANG J, SOPHER M, LEATHAM E, REDWOOD S, CAMM A, KASKI JC. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart* 1995; 130: 772-9.
 21. KENNON S, PRICE CP, MILLS PG, MACCALLUM PK, COOPER J, HOOPER J, et al. Cumulative risk assessment in unstable angina: clinical, electrocardiographic, autonomic, and biochemical markers. *Heart* 2003; 89:36-41.
 22. PAGANI M, MALFATTO G, PIERINI S, CASATI R, MASU AM, POLI M, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23:143-53.
 23. O'BRIEN IA, O'HARE JP, LEWIN IG, CORRALL RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986; 61: 957-67.
 24. PEAREN MA, MYERS SA, RAICHUR S, RYALL JG, LYNCH GS, MUSCAT G. The Orphan Nuclear Receptor, NOR-1, a Target of {beta}-Adrenergic Signaling, Regulates Gene Expression that Controls Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle. *Endocrinology* 2008; 149, 2853-2865
 25. MALIK M, CAMM AJ, JANSE MJ, JULIAN DG, FRANGIN GA, SCHWARTZ PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:1263-75.
 26. SINNREICH R, KARK JD, FRIEDLANDER Y, SAPOZNIKOV D, LURIA MH. Five minute recording of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 1998; 80: 156-162.



Efecto de variantes de los genes ABCB1 y CYP3A4 sobre la respuesta terapéutica a atorvastatina en individuos chilenos hipercolesterolémicos

Alexy Rosales Z^{1,2,3}, Luis A. Salazar^{2,3}

¹ Programa de Doctorado en Ciencias, mención Biología Celular y Molecular Aplicada, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

² Centro de Biología Molecular y Farmacogenética, Depto. de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³ Núcleo de Desarrollo Científico - Tecnológico en Biorecursos (BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

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

Recibido el 2 de mayo 2011 / Aceptado el 15 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 113 - 122

Resumen:

Introducción: El tratamiento farmacológico con estatinas es eficaz en el control de la hipercolesterolemia. Sin embargo, su respuesta terapéutica presenta gran variabilidad interindividual. Factores como edad, género y etnia han sido relacionados a esta variabilidad. Además, estudios recientes demuestran que polimorfismos genéticos también pueden influir sobre la respuesta terapéutica a estos hipolipemiantes. Así, el objetivo del presente trabajo fue investigar el efecto de tres polimorfismos de los genes ABCB1 (3435C>T y 2677G>A>T) y CYP3A4 (-290A>G) sobre la respuesta al tratamiento con atorvastatina en individuos chilenos hipercolesterolémicos.

Métodos: Fueron evaluados 94 individuos hipercolesterolémicos adultos, 35 hombres y 59 mujeres, tratados con atorvastatina (10mg/día) durante 4 semanas. Se realizó medición de los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, HDL-c y LDL-c, antes y después del tratamiento. La genotipificación de los polimorfismos se

realizó mediante PCR-RFLP.

Resultados: Después de 4 semanas de tratamiento, se observaron reducciones significativas en los niveles de colesterol total (275 ± 18 vs. 235 ± 22 mg/dL, $p < 0.001$), LDL-c (183 ± 16 vs. 146 ± 24 mg/dL, $p < 0.001$) y triglicéridos (225 ± 48 vs. 172 ± 51 mg/dL, $p < 0.001$). Además, se observó un aumento en las concentraciones de HDL-c (47 ± 10 vs. 55 ± 7 , $p < 0.001$). La distribución de genotipos para el polimorfismo 3435C>T (ABCB1) fue: CC=47.9%, CT= 41.5% y TT=10.6%; para el polimorfismo trialélico 2677G>A>T (ABCB1): AA=1.1%, GA=14.9%, GT=28.7%, TA=9.6%, TT=8.5% y GG=37.2% y para -290A>G (CYP3A4) fue: AA=77.7%, AG= 22.3% y GG=0.0%. Los portadores del alelo G de la variante -290A>G (CYP3A4) presentaron mayor reducción de colesterol total ($p=0.001$) y LDL-C ($p < 0.001$), y un mayor aumento de HDL-c ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas para los otros dos polimorfismos estudiados.

Conclusión: La respuesta terapéutica a atorvastatina (10mg/día/1mes) es influenciada por la variante -290A>G del gen CYP3A4 en la población estudiada.

Correspondencia:

Dr. Luis Antonio Salazar
Centro de Biología Molecular y Farmacogenética
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



Effect of ABCB1 and CYP3A4 gene polymorphisms on the therapeutic response to atorvastatin in Chilean hypercholesterolemic individuals

Background: : statins are effective in the control of hypercholesterolemia. However, the therapeutic response to these drugs presents a great inter-individual variability. Factors such as age, gender and ethnicity have been associated to this variability. Recent studies show that polymorphisms can influence the lipid-lowering response to statins. The aim of the present study was to investigate the effect of three polymorphisms 3435C>T (ABCB1), 2677G>A/T (ABCB1) and -290 A>G (CYP3A4) gene on the response to atorvastatin treatment in Chilean hypercholesterolemic individuals.

Methods: 94 hypercholesterolemic individuals, were treated with atorvastatin, 10mg/day for 4 weeks. We determined serum levels of total cholesterol, HDL-c, LDL-c and triglycerides, before and after treatment. The polymorphisms were analyzed by PCR-RFLP.

Results: Significant reductions were observed in total cholesterol (275 ± 18 vs. 235 ± 22 mg/dL, $p<0.001$), LDL-c (183 ± 16 vs. 146 ± 24 mg/dL, $p<0.001$) and triglycerides levels (225 ± 48 vs. 172 ± 51 mg/dL,

$p<0.001$). In addition, an increase in the HDL-C levels was observed (47 ± 10 vs. 55 ± 7 , $p<0.001$). The genotype distribution for 3535C>T variant of ABCB1 gene was: CC=47.9%, CT=41.5% and TT=10.6%. The genotype distribution for 2677G>A/T polymorphism (ABCB1) was AA=1.1%, GA=14.9%, GT=28.7%, TA=9.6%, TT=8.5% and GG=37.2%. The genotype distribution for -290A>G variant of CYP3A4 gene was: AA=77.7%, AG=22.3% and GG=0.0%. Subjects carrying the G allele for the -290 A>G variant of the CYP3A4 gene, exhibited a greater reduction in total cholesterol ($p=0.001$) and LDL-C levels ($p<0.001$). No differences were observed for the other polymorphisms studied.

Conclusion: This study suggests that the therapeutic response to atorvastatin (10mg/day during 4 weeks) is influenced by the -290 A>G variant of CYP3A4 gene.

Keywords: Polymorphisms; CYP3A4; atorvastatin; ABCB1

Introducción:

Una de las principales causas de muerte a nivel mundial, en ambos sexos, son aquellas vinculadas al aparato circulatorio, en las cuales las alteraciones del metabolismo lipídico son, sin lugar a dudas, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de estas, demostrado así la estrecha relación existente entre las concentraciones de colesterol plasmático y enfermedad cardiovascular¹. Según datos epidemiológicos de nuestro país (ENS 2003)², un 55 por ciento de la población tiene riesgo de padecer este tipo de enfermedad y más de un tercio de sus habitantes poseen niveles de colesterol elevado, lo cual sumado a otras patologías crónicas como sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial, las cuales afectan en promedio a un 30% de la población, y los consiguientes factores de riesgo asociados como tabaquismo, alcohol y sedentarismo, convierten a los chilenos, en edades cada vez más tempranas, en un blanco perfecto de accidentes cardiovasculares¹⁻³.

Una de las alternativas para ayudar a disminuir las altas tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares, es tratar farmacológicamente a los

pacientes que presenten niveles elevados de colesterol, los cuales demuestran una significativa disminución de estas tasas, al ser tratados con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas, terapia farmacológica más utilizada, por su demostrada eficacia para reducir el colesterol sérico con el mínimo de efectos clínicos adversos⁴.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir de forma competitiva y reversible la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la biosíntesis de colesterol en el hígado, al bloquear la formación de ácido mevalónico y disminuir la síntesis intracelular de colesterol total; lo que resulta en un aumento compensatorio en la expresión de receptores para LDL en las células hepáticas, disminuyendo los niveles de LDL-c circulante y colesterol total (hasta un 50%); asimismo, originan un modesto descenso de los niveles de triglicéridos (TG) y un ligero aumento de los niveles de HDL-c^{5,6}. Además, junto a los resultados exitosos en el manejo de las hipercolesterolemia, las estatinas han demostrado otros efectos benéficos conocidos como efectos "pleiotrópicos", entre ellos podemos destacar, su acción anti-inflamatoria, anti-trombótica, anti-proliferativa y anti-oxidante^{7,8}.



La prescripción de estatinas es amplia y se establece como terapia de primera línea, tanto en prevención primaria como secundaria. Sin embargo, el beneficio del tratamiento entre pacientes varía considerablemente, y estaría determinado, entre otros factores, por variaciones genéticas⁹. A la fecha, se han investigado más de 40 genes que afectan la respuesta a estatinas¹⁰, relacionados tanto con la farmacocinética (enzimas de metabolización y proteínas de transporte) como con la farmacodinámica del medicamento (receptores y vías de transducción de señal)¹¹. Estas variaciones incluyen a genes que actúan en la absorción intestinal de colesterol como la apolipoproteína E (APOE), transportador de ATP (ABC); la producción de colesterol, como la HMG-CoA reductasa; el metabolismo de las lipoproteínas como la apolipoproteína B y el receptor de LDL, como además, de aquellos que actúan en la vía de la citocromo P450¹²⁻¹⁵.

Las estatinas son metabolizadas por vía hepática, principalmente por la familia de la citocromo P450. La isoforma CYP3A4 es la más importante de esta familia de enzimas. Kajinami et al.¹⁶, en un estudio que evaluó 340 pacientes hipercolesterolémicos, demostraron que polimorfismos del gen CYP3A4 influyen en la respuesta terapéutica a atorvastatina. Además, variantes genéticas asociadas a proteínas transportadoras, ABCB1 o MDR1 (proteína de resistencia a múltiples drogas), que se expresan tanto en hígado, intestino, y riñón; y que serían las primeras en interactuar con el medicamento, también han sido relacionadas con la respuesta a estos fármacos¹⁷. Se ha asociado al polimorfismo trialélico G2677A/T del gen ABCB1 con una reducción en los niveles de LDL-colesterol, al ser tratados con el medicamento pravastatina¹⁸.

Así, el objetivo del presente estudio fue investigar el efecto de tres variantes genéticas sobre la respuesta terapéutica al hipolipemiante atorvastatina (10 mg/día/1 mes) en individuos chilenos hipercolesterolémicos.

Métodos:

Sujetos

Se analizó un total de 94 individuos adultos (35 hombres y 59 mujeres), no relacionados, cuyo rango de edad fluctuó entre 33 y 74 años. La condición clínica para la selección de los participantes en este estudio fue el diagnóstico de hipercolesterolemia primaria (Colesterol total \geq 240 mg/dL) y niveles de LDL-c \geq 190 mg/dL, si tenían entre 0 y 1 factor de riesgo; \geq 160 mg/dL, si tenían 2 o más factores de riesgo o \geq 100 mg/dL si tenían enfermedad coronaria conocida, de

acuerdo a las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP)¹⁹ y que requerían tratamiento farmacológico, debido a que no respondieron a intervención dietaria, indicada por un período previo de 3 meses; todos pertenecientes al Centro de Salud Municipal Federico Thieme, Comuna de Perquenco, Región de La Araucanía.

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes: Diabetes mellitus, hipotiroidismo (TSH $>$ 7,5 mU/L), enfermedades hepáticas, enfermedades renales, medicación hipolipemiante al momento de la evaluación, uso de contraceptivos orales o anabolizantes y embarazo. Individuos con terapia concomitante con fibratos y mibefradil (bloqueador de los canales de calcio), también fueron excluidos. A los pacientes que consintieron participar del estudio, se les aplicó un cuestionario sobre historia familiar de enfermedad cardiovascular y antecedentes mórbidos personales.

Los pacientes seleccionados recibieron como tratamiento farmacológico 10 mg/día de atorvastatina por el lapso de un mes. Al término de este período se tomó una nueva muestra de sangre para evaluar sus niveles de lípidos. La adherencia del paciente al tratamiento se verificó por el recuento de los comprimidos no ingeridos al final del mes.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur (Región de La Araucanía, Chile). Todos los participantes firmaron voluntariamente un consentimiento informado.

Determinaciones bioquímicas y antropométricas

Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción periférica, según técnicas de enfermería habituales, con un ayuno mínimo de 12 h, por medio del sistema de extracción al vacío, tomando dos muestras: una muestra con anticoagulante EDTA (1mg/mL de sangre), para la extracción de material genético (DNA) y otra sin anticoagulante para la obtención de suero, en el cual se realizó las determinaciones bioquímicas. Las muestras fueron tomadas en el mismo Centro Asistencial por personal calificado y transportadas al laboratorio, en cadena de frío (4° C). Las muestras de sangre sin anticoagulante fueron centrifugadas a 2500 rpm (1050 g) por 10 minutos para obtener el suero utilizado en las determinaciones bioquímicas.

Se realizó la medición de colesterol total y triglicéridos por los métodos enzimáticos-colorimétricos CHOD-PAP y GPO-PAP, respectivamente^{20, 21}, en un analizador convencional. El colesterol de las HDL-C se midió previa precipitación selectiva de las LDL y VLDL con ácido fosfotúngstico e iones magnesio por



Tabla 1. Partidores y enzimas de restricción utilizadas para la genotipificación.

Variante	Gen	Secuencia de los partidores	Amplicon (bp)	Enzima de restricción
3435C>T	ABCB1	Sentido: 5'TCCTTAATCTCACAGTAACCTGGCA 3' Antisentido: 5' AGGCCAACATACATGCCTTCAT 3'	302	Mbol
2677G>A	ABCB1	Sentido: 5' TTGTTTTGCAGGCTATAGGTCC 3' Antisentido: 5' ATTTAGTTTGACTCACCTTCCCG 3'	200	Rsal
2677G>T	ABCB1	Sentido: 5' TTGTTTTGCAGGCTATAGGTCC 3' Antisentido: 5' ATTTAGTTTGACTCACCTTCCCG 3'	200	BshNI
-290A>G	CYP3A4	Sentido: 5'-GAATGAGGACAGCCATAGAGACAAGGGGA-3' Antisentido: 5'-CCTTCAGCTCTGTGTGCTCTTTGCTG-3'	385	Mbol

el método CHOD-PAP²². La concentración de colesterol de las LDL (LDL-C) fue calculada mediante la fórmula de Friedewald et al.²³, cuando la concentración de triglicéridos fue inferior a 400 mg/dL.

Los niveles séricos de glucosa, ácido úrico y creatinina se determinaron mediante métodos enzimático-colorimétricos. La seguridad clínica del tratamiento fue evaluada buscando síntomas de efectos adversos y mediante las determinaciones de actividad sérica de las enzimas ALT, AST, γ -GT y CK. Además, se realizaron mediciones antropométricas de peso, talla e IMC.

Análisis Molecular

El ADN genómico fue extraído de muestras de sangre total anticoaguladas con EDTA (1mg/dL), mediante el método de precipitación salina modificado, descrito por Salazar et al.²⁴. El estudio de las variantes 3435C>T (exón²⁶, *ABCB1*), 2677G>A/T (exón 21, *ABCB1*) y -290A>G (región promotora, *CYP3A4*) se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguida de restricción enzimática con endonucleasas específicas, utilizando los partidores y condiciones descritas por Cascorbi et al.²⁵, Rodrigues et al.²⁶ y Cavalli et al.²⁷, respectivamente (Tabla 1).

Control de calidad de las determinaciones bioquímicas y moleculares

La exactitud de las determinaciones bioquímicas fue controlada mediante la utilización de un control de calidad interno y un control de calidad externo, Prevecal, con sueros comerciales normales y patológicos (CEMES-BioSystems). La posibilidad de contaminación en los análisis moleculares, fue excluida por la utilización de control de reactivos en cada serie de amplificación. La correcta genotipificación de los polimorfismos estudiados fue confirmada mediante la repetición al azar del 10% de los análisis previamente realizados y la utilización de muestras genotipificadas

previamente para estos polimorfismos, donadas por la Dra. Rosario Hirata, del Laboratorio de Biología Molecular Aplicada al Diagnóstico de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Sao Paulo (Brasil).

Análisis estadístico

El análisis de los datos obtenidos se realizó utilizando el Programa SigmaPlot 2008, Systat Software Inc., para Windows, versión 11.0 (San José, California, EE.UU.). Se comenzó analizando todas las variables descriptivamente. Se calcularon promedios, desviaciones standard, valores máximos y mínimos.

La asociación entre las diferentes variables analizadas fue comprobada mediante los test "t" de Student pareado o ANOVA. Además, se utilizó el test de Chi-cuadrado (χ^2) para la comparación de proporciones y evaluar el cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg. El nivel de significancia estadístico considerado en este estudio fue $P < 0.05$.

Resultados:

En la Tabla 2, podemos observar las características biodemográficas de los sujetos estudiados. Se evaluaron las concentraciones séricas de lípidos, lipoproteínas, glucosa, creatinina y ácido úrico. En esta tabla se puede observar también, que según los niveles basales de colesterol total y LDL-colesterol, todos los individuos reclutados requerían tratamiento farmacológico. En relación al tratamiento, se observó una adherencia de 100% en los 94 sujetos investigados. No se observaron reacciones adversas.

Las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas, en condiciones basales y post-tratamiento con el hipolipemiente atorvastatina (10mg/día/ 1mes), se resumen en la Tabla 3. El nivel de reducción de colesterol total, LDL-c y triglicéridos fue significativo al término del tratamiento ($p < 0.001$). Además, el fáрма-



Tabla 2. Características biodemográficas de los individuos estudiados.

Parámetros	N=94
Edad, años	58,9 ± 11,1
Hombres/Mujeres, n	35 / 59
IMC, Kg/m ²	25,4 ± 2,6
Glucosa, mg/dL	97,5 ± 9,9
Creatinina, mg/dL	0,98 ± 0,2
Acido úrico, mg/dL	5,4 ± 1,5
Colesterol total, mg/dL	275 ± 18
HDL-c, mg/dL	47 ± 10
LDL-c, mg/dL	183 ± 16
Triglicéridos, mg/dL	225 ± 48

IMC, índice de masa corporal; LDL-c, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-c, Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

co produjo un aumento significativo de los niveles de HLD-c ($p < 0.001$).

Las Tablas 4, 5 y 6 resumen las distribuciones genotípicas y frecuencias relativas de alelos para las tres variantes genéticas investigadas. Para la variante -290 A>G del gen CYP3A4 (Tabla 4), la distribución de los genotipos fueron las siguientes: AA=77.7% y AG=22.3%; el genotipo mutado GG no fue observado en la población en estudio. La frecuencia para el alelo mutado -290G fue 0.112. En relación al polimorfismo 3435C>T del gen ABCB1, la distribución de genotipos fue: CC= 47.9%; CT= 41.5% y TT= 10.6%, y la frecuencia del alelo mutado 3435T fue 0.313. Para el polimorfismo trialélico 2677 G >A/T del gen ABCB1 (Tabla 6), la distribución genotípica encontrada fue la siguiente: AA= 1%; GA= 14.9%; GT= 28.7%, TA= 9.6%; TT= 8.5% y GG= 37.2%. Las frecuencias de los alelos mutados 2677T y 2677A fueron 0.277 y 0.113, respectivamente. La distribución genotípica para las tres variantes investigadas fue concordante con el equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0.005$).

Al comparar la respuesta terapéutica a la atorvastatina, según los tres polimorfismos investigados (Tablas

Tabla 3. Concentraciones séricas de lípidos, antes y después, de pacientes tratados con el hipolipemiente atorvastatina (10/mg/día/1mes).

Parámetros	Basal	Post-tratamiento	P*
CT, mg/dL	275 ± 18	235 ± 22	< 0.001
HDL-c, mg/dL	47 ± 10	55 ± 6	< 0.001
LDL-c, mg/dL	183 ± 16	146 ± 24	< 0.001
Triglicéridos, mg/dL	225 ± 48	172 ± 51	< 0.001

CT, colesterol total; LDL-c, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-c, Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

* Test t de Student pareado.

Tabla 4. Distribución de genotipos y frecuencia relativa de alelos para el polimorfismo -290 A>G del gen CYP3A4 en individuos chilenos hipercolesterolémicos.

POLIMORFISMO	GENOTIPOS,%			ALELOS	
	AA	AG	GG	A	G
-290A>G	77.7 (73)	22.3 (21)	0.0 (0)	0.888	0.112

Número de individuos en paréntesis.

Equilibrio de Hardy Weinberg: $\chi^2 = 1.48$; $P = 0.22$

Tabla 5. Distribución de genotipos y frecuencia relativa de alelos para el polimorfismo 3435 C>T del gen ABCB1 (MDR1) en individuos hipercolesterolémicos chilenos.

POLIMORFISMO	GENOTIPOS,%			ALELOS	
	CC	CT	TT	C	T
3435 C>T	47.9 (45)	41.5 (39)	10.6 (10)	0.686	0.313

Número de individuos en paréntesis.

Equilibrio de Hardy Weinberg: $\chi^2 = 0.12$; $P = 0.72$

7, 8 y 9), podemos observar que sólo el polimorfismo -290 A>G del gen CYP3A4 afecta la respuesta al fármaco. Individuos con el genotipo heterocigoto mutado AG presentan mayor reducción de los niveles séricos de colesterol total y LDL colesterol, y un mayor aumento de los niveles de HDL colesterol ($p < 0.001$).

Tabla 6. Distribución de genotipos y frecuencia relativa de alelos para el polimorfismo 2677 G>T/A del gen ABCB1 en individuos chilenos hipercolesterolémicos.

POLIMORFISMO	GENOTIPOS,%						ALELOS		
	GG	GT	TT	GA	TA	AA	G	T	A
G 2677 T/A	37.2 (35)	28.7 (27)	8.5 (8)	14.9 (14)	9.6 (9)	1.1 (1)	0.590	0.277	0.133

Número de individuos en paréntesis. Equilibrio de Hardy Weinberg: $\chi^2 = 1.62$, $P = 0.66$



Tabla 7. Concentraciones séricas de lípidos, antes y después, de sujetos tratados con atorvastatina (10mg/día/1mes), según genotipos para el polimorfismo -290 A>G del gen CYP3A4.

Parámetros	AA (n=73)	AG (n=21)	P*
CT, mg/dL			
Basal	273 ± 16	283.1 ± 21	0.018
Post-tratamiento	238 ± 21	224.9 ± 23	0.019
Variación, %	-13 ± 9	-20 ± 11	<0.001
HDL-c, mg/dL			
Basal	48 ± 10	44.7 ± 8	0.164
Post-tratamiento	53 ± 7	56.4 ± 5	0.243
Variación, %	+16 ± 13	+29 ± 18	<0.001
LDL-c, mg/dL			
Basal	181 ± 16.3	189 ± 15	0.035
Post-tratamiento	150 ± 22.1	132 ± 26	0.002
Variación, %	-17 ± 12.5	-30 ± 16	<0.001
TG, mg/dL			
Basal	219 ± 42.8	245 ± 59	0.026
Post-tratamiento	169 ± 51.9	184 ± 48	0.231
Variación, %	-23 ± 20.2	-24 ± 19	0.852

CT, colesterol total; LDL-c, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-c, Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos; * Test t de Student pareado.

Tabla 9. Concentraciones séricas de lípidos, antes y después, de sujetos tratados con atorvastatina (10 mg/día/1mes), según genotipos, silvestre (GG) y mutados (No GG), para el polimorfismo trialélico 2677 G>A/T del gen ABCB1.

Parámetros	GG (n=35)	No GG (n=59)	P*
CT, mg/dL			
Basal	278 ± 19	273 ± 18	0.270
Post-tratamiento	233 ± 23	236 ± 22	0.456
Variación, %	-16 ± 10	-13 ± 9	0.210
HDL-c, mg/dL			
Basal	48 ± 9	47 ± 10	0.784
Post-tratamiento	56 ± 6	55 ± 7	0.407
Variación, %	+19 ± 18	+18 ± 14	0.679
LDL-c, mg/dL			
Basal	184 ± 16	182 ± 17	0.534
Post-tratamiento	141 ± 25	148 ± 24	0.199
Variación, %	-23 ± 14	-18 ± 14	0.128
TG, mg/dL			
Basal	230 ± 52	222 ± 46	0.422
Post-tratamiento	177 ± 48	169 ± 53	0.472
Variación, %	-22 ± 18	-23 ± 21	0.868

CT, colesterol total; LDL-c, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-c, Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos. *Test t de Student pareado.

Tabla 8. Concentraciones séricas de lípidos, antes y después, de sujetos tratados con atorvastatina (10mg/día/1mes), según genotipos para el polimorfismo 3435 C>T del gen ABCB1.

Parámetros	CC (n=45)	CT (n=39)	TT (n=10)	P*
CT, mg/dL				
Basal	274 ± 19	275 ± 17	280 ± 17	0.646
Post-tratamiento	232 ± 24	236 ± 22	242 ± 25	0.408
Variación, %	-15 ± 9	-14 ± 9	-13 ± 11	0.834
HDL-c, mg/dL				
Basal	46 ± 9	48 ± 11	47 ± 9	0.683
Post-tratamiento	54 ± 6	56 ± 7	55 ± 5	0.434
Variación, %	+23 ± 17	+18 ± 15	+19 ± 17	0.421
LDL-c, mg/dL				
Basal	183 ± 17	182 ± 17	186 ± 15	0.820
Post-tratamiento	143 ± 23	147 ± 24	150 ± 29	0.642
Variación, %	-21 ± 13	-19 ± 15	-18 ± 19	0.716
TG, mg/dL				
Basal	223 ± 47	224 ± 49	235 ± 47	0.783
Post-tratamiento	175 ± 50	166 ± 52	183 ± 56	0.601
Variación, %	-22 ± 17	-24 ± 23	-23 ± 17	0.873

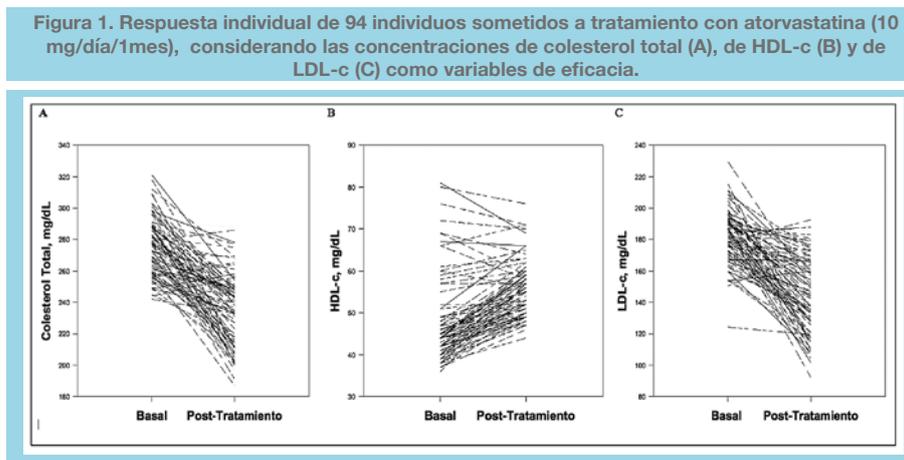
CT, colesterol total; LDL - C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL - C, Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos. *Test de ANOVA.

Discusión:

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son consideradas uno de los mayores problemas de nuestra década, aduciendo que cada año mueren más personas por esta causa que por alguna otra patología en el mundo, calculando que para el año 2015 podrían morir cerca de 20 millones de personas, pues se estima que siga siendo la principal causa de muerte, todo esto amparado en la creciente prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y el estancamiento de la reducción de muertes por esta causa, sugiriendo que la disminución continua de la tasa de mortalidad cardiovascular, observada en los últimos décadas, podría estar llegando a su fin²⁸.

Ante estas alarmantes noticias, donde las campañas de prevención no están disminuyendo por sí solas estos factores de riesgo, la utilización de tratamiento farmacológico sigue siendo la alternativa de elección ante estas patologías. Pero la diversidad de respuesta presentada por los individuos, respondiendo de manera diferente ante el mismo medicamento, inclusive a las mismas dosis, han llevado a clínicos e investigadores a buscar nuevas alternativas para el éxito terapéutico.

El estudio de variantes genéticas en medicina ha genera-



do nuevas hipótesis con respecto al funcionamiento de las enzimas asociadas al metabolismo y transporte de los fármacos, como también a la etiología de la enfermedad cardiovascular. Por ello, en este estudio, hemos analizado, por primera vez en nuestro país, el efecto de tres polimorfismos presentes en los genes CYP3A4 (-290A>G) y ABCB1 (3435C>T y 2677G>A/T) sobre la respuesta al tratamiento con atorvastatina (10mg/día/1 mes).

El análisis de los datos bioquímicos, demuestra que atorvastatina (10 mg/día/1mes) es eficaz en reducir los niveles séricos de LDL-c (-20% en promedio), principal variable de eficacia. Además, redujo significativamente las concentraciones séricas de colesterol total (-14%) y triglicéridos (-23%), y aumentó significativamente los niveles de HDL-c (+19%). Estos datos permiten también confirmar la variabilidad de respuesta a este fármaco (Figura 1).

Desde el punto de vista de distribución genotípica y frecuencias alélicas, nuestros datos demuestran que para el polimorfismo 3435C>T del exón 21 del gen ABCB1, la frecuencia en nuestra población para el alelo salvaje C fue 0.686; siendo similar a la frecuencia reportada por Wielandt et al.²⁹ en etnias mapuche y mestiza de nuestro país, observando frecuencias alélicas de 0.650 y 0.670, respectivamente, para este alelo. Similarmente, Rodríguez et al.²⁶ reportaron una frecuencia de 0.530 para el alelo C en población brasileña hipercolesterolémica. Además, la frecuencia encontrada, en nuestro estudio, para el alelo C de la variante 3435C>T es similar a la observada en población asiática (0.631)³⁰, pero difiere significativamente de la observada en poblaciones de origen caucásico (0.480)^{25, 31}; africano (0.830)³¹, oceánico (0.47)³², afroamericano (0.790)¹⁰ o centroamericano (0.510-0.540)³³.

Con respecto al alelo silvestre G del polimorfismo 2677G>A/T del gen ABCB1, la frecuencia alélica encontrada fue 0.590, levemente inferior a la reportada en poblaciones étnicas chilenas (0.650-0.690)²⁹. Al comparar nuestros resultados con otras poblaciones, podemos observar una similitud con las reportadas por Crettol et al.³⁴ y Cascorbi et al.²⁵, quienes observaron en poblaciones caucásicas frecuencias alélicas de 0.55 y 0.56, respectivamente. En contraste, Yi et al.³⁰ reportaron, en un estudio con 232 individuos de nacionalidad coreana, una frecuencia alélica de 0.440 para este alelo. Por su parte, Rodrigues et al.²⁶, en población brasileña, reportaron una frecuencia de 0.580 para el alelo 2677G, similar a la observada en nuestro estudio (0.590).

En cuanto al polimorfismo -290A>G del gen CYP3A4, el alelo mutado G se encontró en el 11,2% de los individuos estudiados. Al comparar esta frecuencia (0.112) con la reportada por otros estudios, podemos observar una similitud con población brasileña (0.133)²⁷, asiática (0.160)¹⁰ e hispánica (0.093)³⁵, y una diferencia significativa con población americana, tanto de raza blanca (0.360) como negra (0.540)³⁵.

En relación al efecto de los polimorfismos investigados sobre la respuesta terapéutica a atorvastatina, un hallazgo importante en nuestra investigación, fue la relación observada entre la presencia del alelo mutado -290G del gen CYP3A4 y la mejor respuesta terapéutica a atorvastatina en los individuos portadores de esta variante. Se observó una mayor reducción de los niveles de colesterol total y LDL-c, al concluir la terapia farmacológica, en los individuos portadores de este alelo. Además, estos individuos presentaron un mayor aumento de los niveles de HDL-colesterol post-tratamiento. Este resultado es similar al encontrado por



Gao et al.³⁶, en población asiática, quienes observaron que los portadores del alelo mutado G presentaban una mayor reducción de los niveles séricos de colesterol total, al ser tratados con atorvastatina 20 mg/día por 4 semanas. Sin embargo, nuestros datos no coinciden con los resultados obtenidos por Kajinami et al.¹⁶, quienes estudiaron 340 sujetos hipercolesterolémicos tratados por 52 semanas con 10 mg/día de atorvastatina. Estos autores observaron que la presencia de la variante G se asocia a niveles más elevados de LDL-colesterol post-tratamiento.

Por otro lado, nuestros resultados no mostraron efecto de los polimorfismos 3435C>T y 2677G>A/T del gen ABCB1 sobre la respuesta terapéutica a atorvastatina. Similarmente, Rodrigues et al.²⁶, en población brasileña, no observaron una relación entre la presencia individual de estos polimorfismos y la respuesta a atorvastatina (10 mg/día/1mes). Sin embargo, estos autores consiguieron establecer una asociación entre la reducción de niveles lipídicos de colesterol total y LDL-c, al realizar un análisis de haplotipos, construidos con los alelos de estas dos variantes del gen ABCB1.

En resumen, los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que el polimorfismo -290A>G del gen CYP3A4 es capaz de modificar la respuesta terapéuti-

ca a la atorvastatina (10mg/día/1mes) en la población estudiada. Como es conocido, las estatinas son el fármaco de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, no sólo por sus excelentes resultados en la disminución de los niveles lipídicos, sino también por la disminución del riesgo cardiovascular. Otro aspecto importante a considerar, es que esta terapia farmacológica es distribuida en todos los servicios de atención médica pública de nuestro país, razón por la cual el conocimiento de las principales rutas del metabolismo de este medicamento es de suma importancia y podría ser un factor indispensable en la decisión del clínico en la correcta elección del tratamiento farmacológico y la dosis a utilizar. Resulta interesante investigar, en un futuro estudio, si este polimorfismo puede influenciar la respuesta a otras dosis de atorvastatina, y también a otras estatinas disponibles en nuestro país. También es importante considerar que este estudio debe ser replicado por otros grupos de investigación, idealmente con un mayor número de sujetos, con el objetivo de evaluar un posible efecto dosis alélica-respuesta, situación que no fue posible estudiar en nuestra población por la ausencia de individuos portadores del genotipo homocigoto GG.



Referencias:

1. LANAS F, AVEZUMA A, BAUTISTA LE, DÍAZ R, LUNA M, ISLAM S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115: 1067-74.
2. MINISTERIO DE SALUD. GOBIERNO DE CHILE. Encuesta Nacional de Salud. 2003
3. MEDINA E, KAEMPFER A. Epidemiology of cardiovascular disease in Chile. *Rev Chil Cardiol* 2007; 26: 219 - 26.
4. NEWMAN CB, PALMER G, SILBERSHATZ H, SZAREK M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 692-5
5. VAUGHAN CJ, GOTTO AM, BASSON CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1-10.
6. MARHUENDA E. Estatinas en el tratamiento de dislipidemias. *Ars. Pharmaceutica* 2002; 43: 83-85
7. ECHEVERRI D, BUITRAGO L, MONTES FR. Efecto pleiotrópico de las estatinas características farmacológicas útiles en la prevención tratamiento y regresión de la enfermedad cardiovascular. *Rev Col Cardiol* 2005; 12:103-112.
8. LIAO JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol.* 2002; 86: 5-18.
9. NAVARRO-LÓPEZ. F. Bases genéticas de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 413-31.
10. THOMPSON JF, MAN M, JOHNSON KJ, WOOD LS, LIRA ME, LLOYD DB, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics Journal* 2005; 5: 352-58.
11. NEUVONEN PJ, NIEMI M, BACKMAN JT. Drug interactions with lipid-lowering drug: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 565-81.
12. SALAZAR LA, HIRATA MH, QUINTÃO EC, HIRATA RDC. Lipid-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin is influenced by polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in Brazilian patients with primary hypercholesterolemia. *J Clin Lab Anal* 2000; 14: 125-31.
13. KAJINAMI K, AKAO H, POLISECKI E, SCHAEFER EJ. Pharmacogenomics of statin responsiveness. *Am J Cardiol.* 2005; 96:65K-70K.
14. WANG A, YU BN, LUO CH, TAN ZR, ZHOU G, WANG LS, et al. Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:843-848.
15. KEROLA T, LEHTIMÄKI, KÄHÖNEN M, NIEMINEN T. Statin pharmacogenomics: lipid response and cardiovascular outcomes. *Curr Cardio Risk Rep* 2010; 4: 150-158.
16. KAJINAMI K, BROUSSEAU ME, ORDOVAS JM, SCHAEFER EJ. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93:104-7.
17. SCHMITZ G, LANGMANN T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Vascul Pharmacol.* 2006; 44:75-89.
18. MEGA JL, MORROW DA, BROWN A, CANNON CP, SABATINE MS. Identification of genetic variants associated with response to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2009; 29:1310-1315.
19. EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
20. FOSSATI P, MEDICCI R. Abstract Book. International Symposium on Cholesterol Control and Cardiovascular Diseases: Prevention and Therapy. Milan, Italy, 1987. Apud: Bayer Corporation, Diagnostic Division, Tarrytown, N.Y., Cholesterol-Fast color.
21. FOSSATI P, PRINCIPE L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1982; 28:2077 - 80.
22. BURSTEIN M, SCHOLNICK HR, MORFIN R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 1970; 11: 583 - 95.
23. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499 - 502.
24. SALAZAR LA, HIRATA MH, CAVALLI SA, 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.
25. CASCORBI I, GERLOFF T, JOHNE A, MEISEL C, HOFFMEYER S, SCHWAB M, et al. Frequency of single nucleotide



- polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:169-74.
26. RODRIGUES AC, REBECCHI IM, BERTOLAMI MC, FALUDI AA, HIRATA MH, HIRATA RDC. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1389-97.
 27. CAVALLI SA, HIRATA MH, HIRATA RDC. Detection of MboII polymorphism at the 5' promoter region of CYP3A4. *Clin Chem* 2001; 47: 348-351.
 28. ROMERO T, ROMERO CX. Prevención cardiovascular estancada: tendencias alarmantes y barreras socioeconómicas persistentes. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:1340-8.
 29. WIELANDT AM, VOLLRATH V, CHIANALE J. Polimorfismos del gen de Resistencia a múltiples drogas (MDR1) en poblaciones chilenas: mapuche, mestiza y maorí. *Rev Méd Chile* 2004; 132:1061-1068.
 30. YI SY, HONG KS, LIM HS, CHUNG JY, OH DS, KIM JR, et al. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76:418-27.
 31. AMEYAW MM, REGATEIRO F, LI T, LIU X, TARIQ M, MOBAREK A, et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics*. 2001;11:217-221
 32. ROBERTS RL, JOYCE PR, MULDER RT, BEGG EJ, KENNEDY MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J*. 2002; 2:191-6
 33. VICENTE J, SINUES B, FANLO A, VASQUEZ P, MEDINA JC, MARTINEZ-JARRETA B. Polymorphism C3435T of the MDR1 gene in Central Americans and Spaniards. *Mol Biol Rep*. 2008; 35:473-8.
 34. CRETOL S, DÉGLON JJ, BESSON J, CROQUETTE-KROKAR M, HÄMMIG R, GOTHUEY I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: Influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 668-81.
 35. BALL S, SCATINA J, KAO J, FERRON G, FRUNCILLO R, MAYER P, et al Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 ;66:288-94
 36. GAO Y, ZHANG L, QIANG F. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 64:877-882.

VALAX[®]

VALSARTAN / SAVAL

VALAX[®]-D

VALSARTAN HIDROCLOROTIAZIDA / SAVAL



**Único con 35 comprimidos,
lo que facilita la adhesividad a la terapia**

*Terapia
antihipertensiva
con calidad
SAVAL*



Presentaciones:

- VALAX[®] : Envases con 80 mg, 160 mg y 320 mg de Valsartán.
- VALAX[®]-D : Envase con 160 mg de Valsartán y 12,5 mg de Hidroclorotiazida.
Envase con 160 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida.

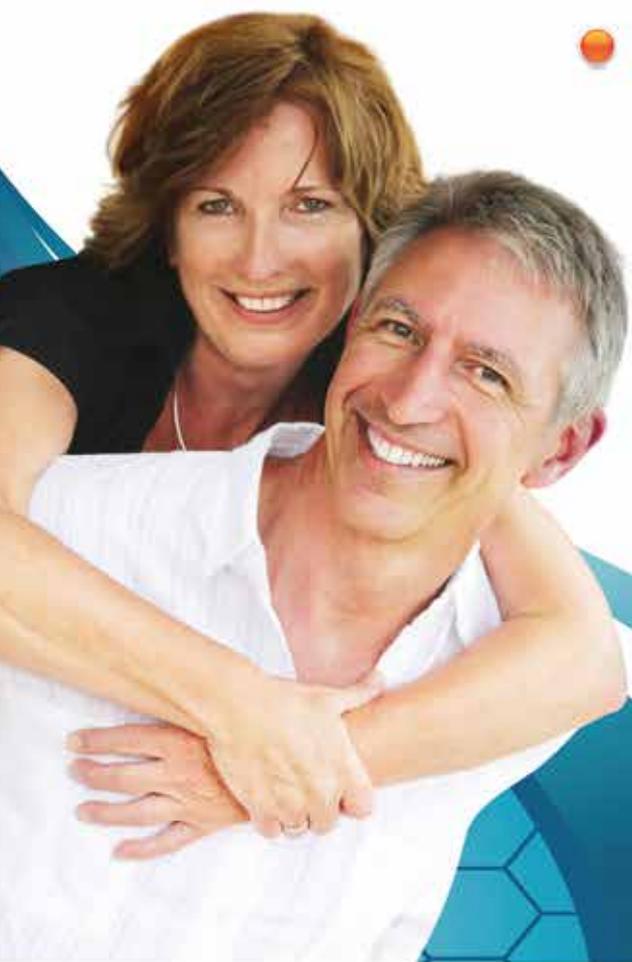
Información completa para prescribir distribuida a través de nuestros representantes de venta.
Material exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

Rux[®]

ROSUVASTATINA / SAVAL

Potencia hipolipemiante en una sola palabra

- Principio activo **protegido en envase con doble capa de aluminio**
- Único con **5 semanas de tratamiento, facilita la adhesividad a la terapia**



RUX[®]
ROSUVASTATINA

Envase con 35 comp. de 10 mg
Envase con 35 comp. de 20 mg

Información completa para prescribir distribuida a través de nuestros representantes de venta.
Material exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.



Acceso radial durante la angioplastia primaria en el infarto agudo al miocardio

Luis Pérez^{1,2}, Reinaldo Venegas^{1,2}, Eduardo Lecannelier^{1,2}, Álvaro Saldaña^{1,2}, Jorge Gajardo,
Jessica Parra^{1,2}, Virginia Segall, Isabel Robles².

1) Laboratorio de Hemodinamia del Hospital Regional de Concepción y

2) Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.
Enfermera Universitaria,
b) Tecnólogo Médico.

Recibido 21 de marzo 2011/ Aceptado 10 de julio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 125 - 130

Resumen:

Introducción: El acceso radial (AR) ha demostrado reducir las complicaciones vasculares asociadas a la coronariografía y angioplastia coronaria; sin embargo, su rol en la angioplastia primaria (AP) durante el infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAM c/SDST) es muy escasa. En diciembre de 2007, nuestro equipo adoptó esta técnica como primera opción durante la AP.

Objetivo. Estudiar si el AR durante la AP es tan rápido y seguro como el acceso femoral (AF).

Métodos: Utilizando el registro de nuestro laboratorio, analizamos todos los pacientes con IAM c/SDST que fueron tratados con AP en nuestro hospital en el período Septiembre 2005 - Agosto 2009, y luego de identificar los pacientes de acuerdo al AF y AR, comparamos el tiempo "puerta-balón", los resultados angiográficos, el éxito clínico y las complicaciones rela-

cionadas al acceso. El seguimiento se efectuó a través de las visitas médicas y vía telefónica. Los valores se muestran como promedio \pm DS.

Resultados: En el periodo estudiado, en 354 (75%) pacientes se utilizó AF y en 118 (25%) el AR. La edad promedio de ambos grupos fue similar, 61 ± 12 años en el grupo con AF vs 62 ± 12 años en AR ($p=ns$) y no hubo diferencias en las características clínicas de los grupos. El tiempo "puerta-balón" fue 62 ± 37 minutos vs 61 ± 29 minutos en AF y AR respectivamente ($p=ns$) con una tasa de éxito superior al 94% en ambos grupos. En el grupo de AF hubo 3% de complicaciones vasculares vs 0% en AR. La mortalidad global a 30 días fue 5,1 % en el grupo de AF y de 4,0% en AR ($p=ns$).

Conclusión: El acceso radial para la AP permite abrir la arteria culpable en tiempos similares al AF y con una menor incidencia de complicaciones vasculares.

Correspondencia:

Dr. Luis A. Pérez Pino
San Martín 1436, Laboratorio de Hemodinamia,
Hospital Gmo. Grant Benavente, Concepción
e-mail: l.perezp@yahoo.es
Fono: 56-41-2722640



Radial artery access to perform primary angioplasty in acute myocardial infarction

Background: Radial access (RA) has been shown to help reduce vascular complications of coronary arteriography and angioplasty (PTCA). However, little experience has been reported with RA to perform primary PTCA in ST elevation acute myocardial infarction (STEMI). Since December 2007, we selected RA as a first option for primary PTCA in STEMI.

Aim: to determine whether RA is as effective, safe and expeditious as femoral access (FA) in primary PTCA for STEMI

Method: we performed a retrospective review of our database of all patients undergoing primary PTCA in our laboratory from Sept 2005 through August 2009. We compared all patients who had a PTCA using a FA to those in whom the RA was used. The door to balloon time, angiographic results, clinical success rate and complications related to the vascular access were compared between groups. Follow-up

was based on clinical visits and phone calls. Values are expressed as mean and SD.

Results: 375 patients had an FA (75%) and 118 an RA (25%). Mean age was similar in both groups (61 ± 12 vs 62 ± 12 , respectively, NS). Selected clinical characteristics did not differ between groups. Door to balloon time was 62 ± 37 min for FA and 61 ± 29 min for RA (NS). Clinical success rate exceeded 94% in both groups. Vascular complications occurred in 3% in the FA group. No vascular complications were observed in the RA group. Thirty day overall mortality rates were 5.2% in FA and 4.0% in RA (NS).

Conclusion: Radial access can be used for primary PTCA in STEMI with similar success rates and lower incidence of vascular complications, when compared to the traditional femoral access.

Key words: radial access, PTCA, STEMI

Introducción

La angioplastia primaria (AP) es el método de elección en el tratamiento del infarto agudo del miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAM c/SDST), reduce de manera significativa la mortalidad y se asocia a una menor incidencia de reinfarto y de complicaciones hemorrágicas^{1,2}. En los últimos años se ha buscado la forma de mejorar los resultados de la angioplastia y parte de ello ha sido el desarrollo de nuevos antitrombóticos y antiplaquetarios³, los que han demostrado reducir los eventos isquémicos recurrentes y las complicaciones hemorrágicas, pero asociados a un significativo aumento en los costos de los procedimientos. Por otro lado hay estudios que demuestran que la utili-

zación del acceso radial (AR) para la angioplastia coronaria posee una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas^{4,6}, lo que derivaría en una menor mortalidad en comparación con el acceso femoral (AF). Sin embargo, las experiencias en AP son limitadas y se cuestiona que la vía radial pudiese retardar el tiempo "puerta-balón".

Nuestro objetivo es demostrar que el AR durante el IAM es tan efectivo y seguro como la vía femoral para obtener una rápida reperusión coronaria.

Método

Realizamos un análisis retrospectivo de la base de datos que incluyó a todos los pacientes con IAM c/SDST

que ingresaron al Servicio de Urgencia de nuestro Hospital entre Septiembre 2005 y Agosto de 2009 y que fueron tratados con angioplastia primaria.

Fueron sometidos a estudio angiográfico de urgencia los pacientes que presentaban dolor torácico o un equivalente anginoso asociado a elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas o un nuevo bloqueo completo de la rama izquierda e idealmente llevar menos de 12 horas de evolución. En la mayoría de los pacientes el acceso fue la arteria femoral, sin embargo, en Diciembre de 2007 instauramos el acceso radial.

Se definen, de manera no aleatorizada, los grupos de acuerdo al acceso utilizado, AR y AF en los que se comparó la edad, sexo, los factores de riesgo cardiovascular tales como tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, el tiempo “puerta-balón”, los resultados angiográficos y clínicos. Además se comparó la incidencia de complicaciones vasculares y la dosis de radiación.

El acceso arterial fue elegido a gusto del operador y de acuerdo a las características anatómicas de los pacientes, tales como pulsos periféricos, test de Allen y/o características del pulso radial. Los pacientes con AR recibieron verapamilo 5mg intraradial directo.

El tiempo puerta-balón fue definido como el tiempo comprendido entre que el paciente es evaluado por el médico del servicio de urgencias con un ECG compatible y el primer inflado del balón de angioplastia.

Se consideró éxito angiográfico cuando hubo estenosis residual <20% y flujo TIMI 3. Se definió mortalidad precoz como aquella sucedida antes de los 30 días. Reinfarto fue definido por la presencia de un nuevo episodio de dolor o su equivalente anginoso, asociado a elevación enzimático, con o sin cambios electrocardiográficos.

Todos los pacientes recibieron 300 o 500 mg de aspirina por vía oral en la sala de urgencia y durante la angioplastia coronaria a todos se les administró una dosis de heparina intravenosa (100 U por kilo de peso).

Finalizada la angioplastia todos recibieron una carga oral de 300 mg Plavix® y luego se les indicó 75 mg/

día por un mes. En esta serie, tres pacientes recibieron algún bloqueador de GP IIb/IIIa.

El seguimiento fue realizado a través de los controles médicos con ficha clínica y mediante el contacto telefónico.

En el análisis estadístico los resultados se presentan como promedio y desviación estándar y para las comparaciones se realiza un test exacto de Fisher.

Resultados

En el período analizado, 472 pacientes con IAM c/SDST fueron tratados con AP. En 354 (75%) se utilizó la vía femoral y en 118 (25%) la arteria radial (derecha o izquierda). Desde el inicio de la “era radial” en diciembre de 2007, 108 pacientes con IAM fueron tratados usando la vía lo que correspondió al 47%, en los otros 118 se usó el acceso radial.

El 76% de los pacientes ingresó con infarto de menos de 6 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, 16% entre 6 y 12 horas y el 8% restante lo hizo con un infarto de más de 12 horas de evolución.

En el 46% de los casos el infarto fue de pared anterior, el 45% de pared inferior y el 9% restante fue de pared lateral. La principal arteria tratada fue la descendente anterior (45%), seguida por la arteria coronaria derecha y la fracción de eyección promedio fue $59 \pm 12\%$.

El rango de edad del grupo total fue 23-89 años y la edad promedio de ambos grupos fue similar, 61 ± 12 años en el grupo con AF vs 62 ± 12 años en AR (p=ns). No hubo diferencias en los factores de riesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Características Clínicas de los pacientes (n=472)

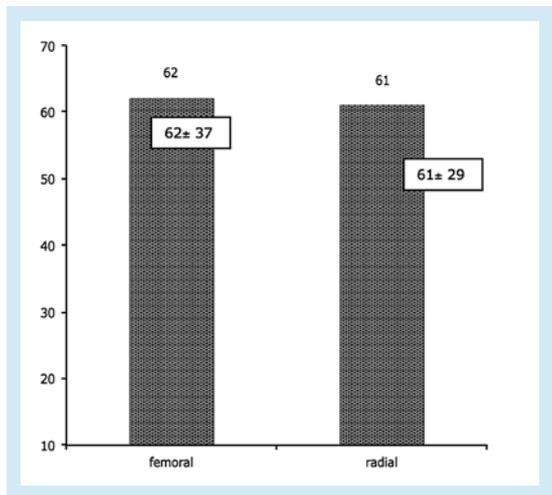
Variable	Femoral n=354	Radial n=118	n
Edad, años (23-92)	61 ± 12	62 ± 12	ns
Hombres	260 (73)	91 (77)	ns
Hipertensión	185 (52)	70 (59)	ns
Diabetes mellitus	64 (18)	26 (22)	ns
Dislipidemia	38 (11)	9 (8)	ns
Hábito tabáquico	97 (27)	25 (21)	ns



Hubo éxito en el acceso en el 100% del grupo que utilizó la vía femoral, en cambio, en el 3% del grupo con acceso radial fue necesario la conversión a vía femoral, principalmente debido a la presencia de loop en la arteria.

El tiempo entre la punción arterial y el inflado del balón fue 7,2 minutos en AF vs 6,2 minutos en AR ($p=ns$) y los tiempos puerta-balón fueron 62 ± 37 minutos vs 61 ± 29 minutos en AF y AR respectivamente ($p=ns$) (Figura 1).

Figura 1. Tiempo "puerta-balón" según acceso vascular, expresado en minutos.



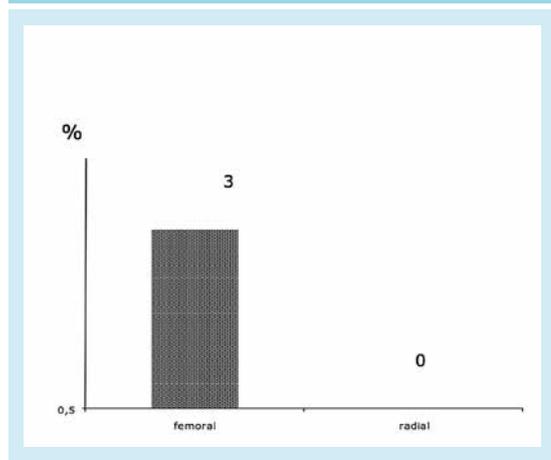
Hubo éxito angiográfico en 94% del AF y 95% en AR. En ambos casos la principal causa de fracaso fue la persistencia de trombos intracoronarios.

La radiación durante el procedimiento fue discretamente superior con al AR (1405 ± 926 mGy para en AR versus 1219 ± 953 mGy para el AF, $p=0,5$). De igual manera en el grupo de pacientes con AR hubo un discreto pero significativo mayor volumen de medio de contraste utilizado (168 ± 77 vs 132 ± 48 ml, $p<0,005$).

No se observaron complicaciones vasculares en los pacientes con AR en cambio 3% de los pacientes con AF presentaron una complicación, la mayoría de los cuales fueron hematomas leves a moderados, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa. En un caso hubo necesidad de reparación vascular quirúrgica. (Figura 2)

La mortalidad global a 30 días fue 5,1% en el grupo de AF y de 4,0% en AR ($p=ns$).

Figura 2. Incidencia de complicaciones vasculares según el acceso.



Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio, es que la utilización del acceso radial durante la AP en el IAM c/SDST es un método igual de efectivo que la vía femoral y que conllevaría una menor incidencia de complicaciones vasculares sin retrasar el tiempo en lograr la apertura de la arteria ocluida.

Numerosos son los estudios ^{1,2}, que han demostrado la superioridad de la angioplastia primaria como método de reperfusión en el IAM y nuestro grupo ha repor-



tado una mortalidad a 30 días de 5,4% en pacientes con IAM y SDST sin shock cardiogénico⁷, resultados comparables a otras experiencias nacionales y extranjeras⁸. Uno de los principales determinantes del éxito de la AP es el tiempo transcurrido entre la consulta del paciente y el inflado del balón (“puerta-balón”), lo que sin duda está influenciado por la experiencia del operador y las dificultades técnicas inherentes a la anatomía vascular periférica y coronaria de los pacientes.

En esta serie no randomizada, que incluyó a todos los pacientes con IAM y elevación del ST, el éxito de la angioplastia fue de 95% y la mortalidad global a 30 días de 4,5%. Pero nuestro mensaje es destacar que el tiempo “puerta-balón” en los pacientes explorados a través de un acceso radial fue 61 ± 29 minutos, similar al grupo de pacientes en los que la vía de acceso fue la arteria femoral (62 ± 37 minutos), lo que hace de la arteria radial una excelente opción independiente de la edad de los enfermos (62 ± 12 en AR vs 61 ± 12 años en AF, $p=ns$). A esto se suma que el AR facilita el cuidado de los pacientes en la unidad coronaria, se acompaña de un mayor bienestar y permite una deambulación más precoz y segura, puesto que las complicaciones relacionadas al acceso son menores (0,8% vs 4,5%).

La arteria radial es de menor tamaño y fácilmente compresible, por lo que no es difícil comprender que tenga menos complicaciones hemorrágicas, sin embargo, el rol del acceso vascular y su impacto en los resultados clínicos es escasamente difundido. Diversos estudios en los que se utilizó el acceso radial durante la angioplastia coronaria han demostrado que la reducción de las complicaciones hemorrágicas conlleva un efecto positivo en términos de mortalidad. Chase y cols⁴ en un estudio que incluyó sobre 30.000 pacientes sometidos a angioplastia coronaria, observaron que la vía radial se asoció a una menor necesidad de transfusión en comparación con la vía femoral (1,4 vs

2,8%, $p<0,001$) y a una significativa menor mortalidad a los 30 días y a 1 año (1,0% vs 1,7% y 1,8% vs 2,9%, respectivamente). Dos series publicadas recientemente que incluyó a pacientes sometidos a estudio invasivo en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA), confirman los resultados. En el estudio de Sciahbasi y cols, al año de seguimiento, los pacientes con acceso radial tuvieron una significativa menor incidencia de hemorragias (0,7% vs 2,7%, $p=0,03$) y del evento combinado de muerte o reinfarto (4,9% vs 8,3%, $p=0,05$) en comparación con aquellos con acceso femoral⁵. De igual manera otro estudio de pacientes con SCA, que comparó 509 pacientes con AR y 543 pacientes con AF, la vía radial se asoció a un 63% de reducción de riesgo de complicaciones hemorrágicas (OR 0.37; CI 0.16-0.84, $p=0,018$;) y a un 84% de reducción de riesgo relativo de muerte o reinfarto intrahospitalario (OR 0.16; 95% CI 0.03-0.62, $p=0,01$)⁶. Aún cuando en nuestra creciente experiencia las complicaciones fueron menores con el acceso radial, no hubo diferencias en términos de mortalidad al compararlos con la vía femoral, pero habrá que esperar el seguimiento alejado y el aumento de los casos.

Si comparamos estos resultados con las estrategias destinadas a lograr una reducción adicional en la mortalidad por infarto al miocardio, tales como la trombectomía o los nuevos antitrombóticos, podríamos decir que antes de invertir en ellas, de notable mayor costo, los centros que realicen AP debieran instaurar el acceso radial.

La trombectomía previa al implante de stent ha demostrado resultados diversos. En el estudio TAPAS no se observó una reducción de la mortalidad o el reinfarto, sólo se ha visto un efecto positivo en aquellos que logran una mejor perfusión tisular⁹, y un meta-análisis que incluyó 11 estudios con tromboaspiración, Burzotta y cols., demuestran una mejoría significativa de la sobrevida siendo necesario tratar 34 pacientes para



salvar una vida¹¹. Por otro lado, nuevos antitrombóticos tales como la bivalirudina, utilizados en el IAM han demostrado disminuir la mortalidad probablemente debido a la menor tasa de hemorragias³ pero elevando significativamente los costos del procedimiento. En conclusión, el acceso radial es tan eficaz como la vía femoral para realizar una angioplastia primaria

pero con una menor tasa de complicaciones vasculares, lo que hace de ella una herramienta de fácil disponibilidad para mejorar los resultados globales del infarto agudo al miocardio sin elevar sus costos. Para su incorporación en los laboratorios de hemodinamia sólo se requiere disposición y paciencia frente a la breve curva de aprendizaje.

Referencias:

1. GUIDRY UC, EVANS JC, LARSON MG, WILSON PW, MURABITO JM, LEVY D. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham Heart Study *Circulation* 1999;100:2054-9
2. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
3. STONE GW, WITZENBICHLER B, GUAGLIUMI G, PERUGA JZ, BRODIE BR, DUDEK D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230.
4. CHASE AJ, FRETZ EB, WARBURTON WP, KLINKE WP, CARERE RG, BERRY B, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: The M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit of reduced transfusion after percutaneous coronary intervention via the arm or leg). *Heart* 2008;94:1019-1025.
5. SCIAHBASI A, PRISTIPINO C, AMBROSIO G, SPERDUTI I, SCABBIA EV, GRECO C, et al. Arterial access-site-related outcomes of patients undergoing invasive coronary procedures for acute coronary syndromes (from the ComPaRison of Early Invasive and Conservative Treatment in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes [PRESTO-ACS] Vascular Substudy). *Am J Cardiol* 2009;103:796-800.
6. PRISTIPINO C, TRANI C, NAZZARO MS, BERNI A, PATTI G, PATRIZI R, et al. Major improvement of percutaneous cardiovascular procedure outcomes with radial artery catheterisation: results from the PREVAIL study. *Heart* 2009;95:476-482.
7. PEREZ L, LECANNELIER E, OLMOS A, SALDAÑA A, VENEGAS R, PARRA J, et al. Angioplastia primaria en el infarto agudo al miocardio en el Hospital Regional de Concepción. *Rev Chil Cardiol* 2007;26:391-397.
8. CORBALÁN R, NAZZAL C, PRIETO J, CHÁVEZ E, LANAS F, LAMICH R, et al. Reducción de la mortalidad por infarto del miocardio en hospitales chilenos. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 368-78.
9. SVILAAS T, VLAAR PJ, VAN DER HORST IC, DIERCKS GF, DE SMET BJ, VAN DER HEUVEL AF, et al. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-67.
10. BURZOTTA F, DE VITA M, GU YL, ISSHIKI T, LEFEVRE T, KALTOFT A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193-203.

Primer inhibidor oral directo del factor Xa



Trombopprofilaxis simple, sin complicaciones

Ventajas clínicas de Xarelto®

- ◆ **UN COMPRIMIDO** de 10 mg una vez al día
- ◆ **EFICACIA SUPERIOR** a enoxaparina en la reducción de TVP / EP total y mayor en PTC^{1,2} y PTR³ *
- ◆ **Tasa de sangrado similar** a enoxaparina⁴
- ◆ **No requiere monitoreo de la coagulación**⁴
- ◆ **No requiere ajuste de dosis por edad, peso corporal, género ni raza**⁴
- ◆ **No requiere administración pre-operatoria**⁴
- ◆ **Puede ayudar a mejorar el cumplimiento de la terapia, protegiendo a su paciente tanto en el hospital como en su casa**⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Eriksson, B.I. y cols. "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty." NEJM 358:2765-2775, 2008.
2. Kakkar, A.K. y cols. "Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial." Lancet 372:31-39, 2008
3. Lassen, M.R. y cols. "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty." NEJM 358:2776-2786, 2008.
4. Data on file. Bayer Pharmaceuticals Inc. Germany.

* PTC (Prótesis Total Cadera) - PTR (Prótesis Total Rodilla)



UJH 2009 0205 / 024 / CHI

Para mayor información, favor dirigirse a nuestros Representantes Médicos o al Departamento Médico.

Bayer S.A.
Carlos Fernández 260. San Joaquín. Santiago
Teléfono: (2) 520 8200

www.xarelto.com
www.bayerscheringpharma.cl



Si es Bayer, es bueno



Valor del índice de excentricidad del ventrículo izquierdo con tomografía spect de perfusión miocárdica en diversas condiciones.

Teresa Massardo¹, Isabel Berrocal¹, Gabriel Castro¹, M. Paz Muñoz², Natalia Santis², Pamela Padilla¹, Hernán Prat³, Verónica Araya⁴.

1. Sección Medicina Nuclear, Departamento Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

2. Alumnas de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

3. Departamento Cardiovascular del Hospital Clínico Universidad de Chile.

4. Sección Endocrinología Departamento Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Financiado parcialmente por Proyecto IAEA-CRP E13031

Recibido el 5 de mayo 2011 / Aceptado el 12 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 132 - 139

Resumen:

Introducción: El índice de excentricidad (IE) obtenido con SPECT miocárdico permite evaluación de esfericidad ventricular izquierda en remodelación patológica.

Objetivo: conocer IE en adultos con diversas condiciones cardíacas.

Método: Grupo I: Controles (n=44) con >2 factores de riesgo cardiovascular exceptuando Diabetes Mellitus (DM); Grupo II: DM 2 (n=41). Ambos grupos asintomáticos sin enfermedad coronaria conocida. Grupo III: Con alteración de motilidad segmentaria y/o infarto de miocardio (n=64). Grupo IV: Dilatados (n=21) con alteraciones de motilidad difusa o miocardiopatías. Se utilizó Sestamibi-Tc99m y procesamiento QGS. (IE esfera valor ≈0).

Resultados: Las fracciones de eyección del ven-

trículo izquierdo fueron significativamente mayores en grupos I y II que en grupos III y IV y los volúmenes de fin de diástole menores. Los IE en reposo fueron: Grupo I: 0.889 ± 0.003 ; Grupo II: 0.873 ± 0.03 ; Grupo III: 0.846 ± 0.04 y Grupo IV: 0.820 ± 0.06 . Prueba t de student entre Grupos: I vs II ($p=0.028$); I vs III así como I vs IV ($p<0.0001$). Sin embargo, el análisis multivariado ANOVA no mostró diferencia entre los grupos I vs II ni entre grupos III vs IV, aunque sí entre I y II vs III y IV. El IE fue menor en grupos con alteraciones de motilidad que sin estas ($p<0.001$). No hubo Controles del Grupo I con función normal con IE <0.82 . Los hallazgos de IE post estrés fueron similares.

Conclusión: La cuantificación de IE mediante SPECT de perfusión miocárdica permite diferenciar grupos de pacientes con y sin alteraciones morfológicas, que pudiera utilizarse en evaluación de remodelación patológica.

Correspondencia:

Dra. Teresa Massardo V.
Sección Medicina Nuclear, Departamento de Medicina;
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Santos Dumont 999-1E, Independencia,
Código Postal 6531063, Santiago-Chile
fono/fax: 56-2-7770569
tmassardo@redclinicauchile.cl



Value of left ventricular excentricity index obtained by myocardial perfusion tomography

Background: The Eccentricity Index (EI) obtained with myocardial SPECT allows adequate assessment of left ventricular shape in pathological myocardial remodeling.

Aim: To compare EIs in adults with different cardiac conditions.

Methods: 170 patients were studied. Group I (n=44) were control subjects with >2 cardiovascular risk factors not including Diabetes Mellitus (DM); Group II (n=41) had type II DM. Patients in both groups were asymptomatic without known coronary artery disease or wall motion abnormalities. Group III (n=64) had segmental wall motion abnormality and/or myocardial infarction; Group IV (n=21) included patients with dilated ventricles and diffuse abnormal wall motion. We used gated ^{99m}Tc Sestamibi SPECT and QGS processing (EI sphere ≈ 0).

Results: Left ventricular ejection fraction was significantly higher and end diastolic volumes lower in Groups I and II than in Groups III and IV. Resting EI was 0.889 ± 0.003 in Group I, 0.873 ± 0.03 in Group II, 0.846 ± 0.04 in Group III and 0.820 ± 0.06 in Group IV. Groups I and II had significantly higher EI, compared to Groups III and IV. The EI was lower in groups with abnormal wall motion compared to those without it ($p < 0.001$). No patient in Group I with a normal LV function had an EI < 0.82 . EI obtained post stressed behaved in a way similar to resting EI in all groups.

Conclusion: Myocardial perfusion SPECT EI differs in patients with and without left ventricular morphological changes and could be helpful in the evaluation of left ventricular remodeling.

Key words: Left ventricular shape, Eccentricity index, myocardial SPECT.

Introducción

La remodelación patológica del ventrículo izquierdo es un fenómeno explorado con gran interés en la enfermedad coronaria (EC) debido a su implicancia pronóstica y compleja terapia. Se presenta posterior a infarto de miocardio (IM) como fenómeno compensatorio; también en miocardiopatías, valvulopatías, diversas patologías congénitas e hipertensión pulmonar. El tipo de terapia también tiene efecto sobre el grado de remodelación y de la función ventricular^{1,2}. Pacientes con hipertensión arterial pueden presentar remodelación significativa; la disfunción diastólica es un fenómeno asociado y corresponder a una alteración más precoz³.

Específicamente, en el IM la pérdida aguda de tejido miocárdico, de otras células y de la matriz extracelular ocasiona un abrupto incremento en las condiciones de estrés que induce una forma particular de remodelación en la zona infartada misma y en el miocardio distante, que además contribuye a la generación de disfunción ventricular y dilatación progresiva del ventrículo. Los mecanismos involucrados en la remodelación patológica son complejos e incluyen diversos factores de activación neurohormonales, de inflamación, de necrosis, así como de estrés oxidativo con alteraciones a nivel de miocitos, de fibroblastos, de otras células, así como del colágeno y de otros componentes de la matriz extracelular. Existen alteraciones fenotípicas involucradas; por ejemplo, se ha descrito recientemente fibrosis miocárdica como manifes-

tación temprana de miocardiopatía hipertrófica. El estado profibrótico en pacientes con mutaciones de sarcómero mostraron biomarcadores de colágeno más elevados que en controles asociado a alteraciones en resonancia magnética (RM) cardíaca⁴.

La revascularización coronaria mejora los fenómenos de remodelación, lo que se asocia a recuperación de función ventricular, evaluada con parámetros sistólicos: fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y volúmenes⁵. Es importante mencionar que posterior a un IM la apertura de la arteria culpable disminuye la remodelación patológica⁶. La angioplastia primaria post IM disminuye la alteración de la contractilidad regional, pero no altera la deformación del ventrículo izquierdo en sístole⁷. Por otra parte, la remodelación reversa con entrenamiento mediante ejercicio es mayor en insuficiencia cardíaca no isquémica que en la de origen isquémico⁸.

Para diagnosticar alteraciones que hagan sospechar la remodelación miocárdica se debe evaluar la geometría cardíaca la que puede cuantificarse con varios índices y técnicas; la más común es la Ecocardiografía que calcula índice de excentricidad y circularidad^{9,10}, basándose en un plano e incluyendo promedio de engrosamiento muscular en la fórmula². La medición con ventriculografía contrastada es un método descrito principalmente en patología valvular aórtica y en IM que incluye también engrosamiento, lo cual traduce indirectamente un parámetro de estrés miocárdico¹¹. La RM cardíaca evalúa índice de expansión y de esfericidad, así como radio de adelgaza-



miento¹². En el SPECT de perfusión miocárdica se han implementado índices de forma y de excentricidad (IE)^{13,14}; éste último utiliza las 3 dimensiones del ventrículo izquierdo. El IE se puede medir en imágenes isotópicas gatilladas y no gatilladas o sumadas, pero se prefiere utilizar el sístole para el cálculo. Este índice en diástole parece ser menos discriminativo². El significado y forma de cálculo varía dependiendo de la técnica.

En cuanto a la terapia para atenuar los efectos del proceso fisiopatológico de remodelación ventricular, con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con EC avanzada e IM, se han utilizado los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la aldosterona y tratamiento de la hipertensión crónica o la enfermedad valvular cardíaca de manera precoz¹⁵⁻¹⁷. Las nuevas técnicas de imagen molecular para evaluación de angiogénesis, apoptosis y alteraciones intersticiales durante remodelación cardíaca, pueden tener implicancia para el pronóstico y terapia de pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁸.

El objetivo de este trabajo preliminar fue conocer si existe diferente IE en pacientes con diversas condiciones miocárdicas en adultos con y sin EC conocida; pero con factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Material y Método

Población

Se estudió retrospectivamente a los siguientes grupos de pacientes:

- Grupo I: (n=44) adultos mayores de 45 años considerados controles con más de 2 FRCV, exceptuando Diabetes Mellitus (DM). Fueron FRCV: la hipertensión arterial, presente en 77% de los casos, la dislipidemia, el tabaquismo y los antecedentes familiares de primer grado con EC.
- Grupo II: Diabéticos 2 (n=41). Mayores de 45 años y con al menos 5 años de DM conocida; con al menos 1 FRCV adicional, 68% de ellos con hipertensión arterial.

Ambos grupos I y II no tenían EC conocida, eran asintomáticos coronarios y sin alteraciones de motilidad (en cualquier examen previo incluyendo el SPECT gatillado) y también los con electrocardiograma (ECG) de reposo sugerentes de EC. Se excluyeron asimismo pacientes con bloqueo de rama izquierda. Estos pacientes pertenecen a protocolo prospectivo en curso de pesquisa de isquemia en diabéticos asintomáticos. Se midió en forma automática en programa QPS® el score diferencial sumado (SDS) en grupos I y II que correspondió a 2.4 ± 2.8 y 2.6 ± 3.4 respectivamente con $p=ns$. Se considera significativo $SDS > 3$. No hubo defectos de perfusión de tipo fijo, informados

como necrosis en estos grupos.

- Grupo III: Pacientes con EC que presentaran alteración de motilidad segmentaria y/o IM (n=64).
- Grupo IV: Pacientes Dilatados con alteración de motilidad difusa y/o miocardiopatía isquémica (n=21).

Los grupos III y IV fueron reclutados del trabajo clínico habitual del centro de los que tenían coronario y ventriculografía contrastada previa o concomitante. Los casos se evaluaron considerando los antecedentes clínicos y las alteraciones de motilidad ventricular y volúmenes existentes en estudio SPECT de perfusión en reposo así como en el ECG de la prueba de estrés cardíaco.

En cada grupo, los hombres correspondieron a 64%, 43%, 80% y 76% respectivamente; sin diferencia significativa de edad, con promedios de 57 ± 10 , 60 ± 7 , 63 ± 12 , 63 ± 13 años, respectivamente; sólo los el grupo Control vs los IM fueron significativamente diferentes.

Criterios técnicos de inclusión: Señal de gatillado ECG estable durante la adquisición; estudios sin movimiento durante ésta o con cierto movimiento susceptible de adecuada corrección con software específico; estudios sin actividad significativa del radiofármaco en estructuras extra cardíacas, que dificultaran francamente la delimitación ventricular.

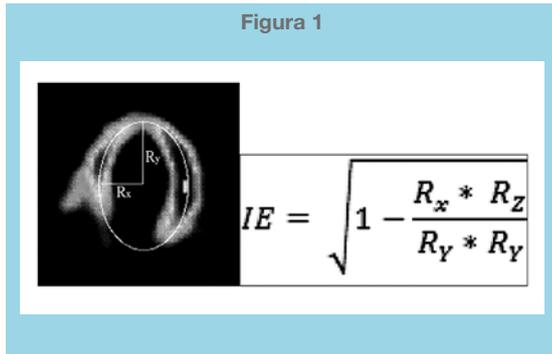
Protocolo de estrés: Los grupos Control y DM efectúan estrés con protocolo de Bruce obteniendo al menos 85% de frecuencia cardíaca máxima; la mayoría de los pacientes de los otros grupos efectuó estrés farmacológico con dipiridamol i.v. en dosis alta de 0.84 mg/kg, infundido en 4 min.

Técnica Tomográfica SPECT: Se utilizó Sestamibi-Tc99m y protocolo habitual de uno o dos días en equipo Siemens dual head, con arco de 180° y dos colimadores de alta resolución y baja energía en 90°; gatillado en ambas fases de estrés y reposo. El software correspondió a versión preliminar [Siemens Medical. "Cedars Cardiac Suite: Quantitative evaluation of myocardial perfusion SPECT" and Siemens Medical Solutions. "e.soft-Cedars: Quantitative Evaluation of Myocardial Perfusion SPECT". 2003] con procesamiento en su modalidad automática y manual o semiautomático para estudio gatillado de función QGS (Quantitative Gated SPECT) en todos los casos y sólo automática para perfusión QPS (Quantitative Perfusion SPECT).

Índice de excentricidad (IE): Este índice también llamado de esfericidad es un parámetro morfológico que medido mediante el SPECT miocárdico permite cuantificación reproducible, especialmente si se efectúa automáticamente¹⁴. Se calcula en imagen sumada no gatillada y en sístole



en el estudio gatillado; se efectúan diámetros en la mitad de la cavidad, en 3 planos con la fórmula mostrada en la Figura 1. El cálculo realizado en imágenes con delimitación manual de los bordes miocárdicos puede ser más ajustado a la realidad pero menos reproducible.



Fórmula de IE isotópico y ejes considerados para este efecto (mod. con autorización de Germano G) siendo x, y, z los diámetros tridimensionales). IE= Esfera valor=0 y Línea valor=1

Análisis Estadístico: Se compararon los 4 grupos de pacientes y además se dividió paralelamente el grupo total de pacientes según un parámetro funcional del ventrículo izquierdo; aquellos con FEVI mayor o igual a 45% y menor a 45% y con volumen de fin diástole (VFD) menor o igual a 120 ml y mayor a 120 ml, valores utilizados como de corte de normal para el método y software empleado. Los promedios y desviaciones estándar de los datos fueron analizados con prueba t de student para muestras no pareadas con 2 colas (significancia p: 0.05) y analizados correlacionados con coeficiente de Pearson. Además, se efectuó análisis multivariado ANOVA que sería más apropiado por el tipo de muestra pequeño y no pareado.

Resultados

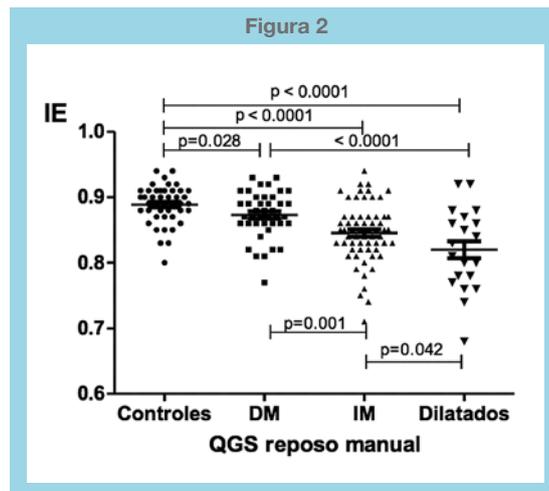
La Tabla 1 muestra los valores de función sistólica ventriculares izquierdas, con fracción de eyección (FEVI) y volúmenes de fin de diástole (VFD) y de sístole (VFS) así como los IE de reposo y post-estrés en los 4 grupos analizados con técnica gatillado manual. Las FEVI fueron significativamente diferentes entre los grupos con $p < 0.0001$, salvo grupo I vs II ($p = 0.013$) grupo III vs IV ($p = 0.028$); los volúmenes también fueron muy diferentes ($p \leq 0.0002$) salvo grupos I vs II y III vs IV que fueron similares ($p = ns$). La distribución de los IE en reposo con sus respectivas significancias pueden observarse en la Figura 2 y los IE post-estrés en la Figura 3.

Tabla 1: Resumen de valores de función sistólica ventricular izquierda, con fracción de eyección (FEVI), volúmenes de fin de diástole (VFD) y de sístole (VFS) así como los IE de reposo y post-estrés de gatillado manual en los 4 grupos analizados.

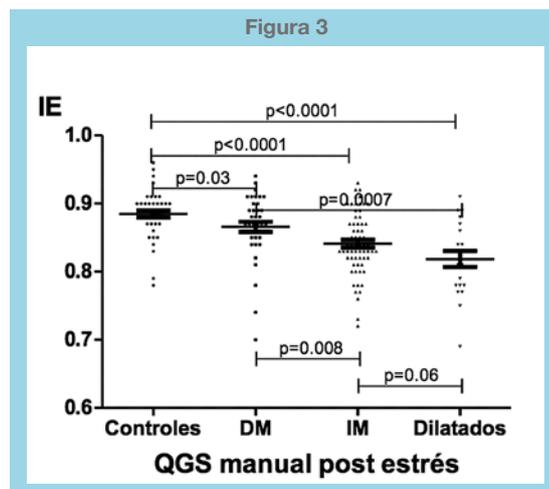
	I Controles (n=44)	II DM (n=41)	III IM (n=64)	IV Dilatado (n=21)
FEVI (%)*	57±10	50±13	36±11	29±11
VFD (ml) [#]	78±19	78±50	127±70	164±93
VFS (ml) [%]	35±15	44±44	86±6	122±85
IE reposo ^{&}	0.889±0.0031	0.873±0.03	0.846±0.04	0.820±0.06
IE post-estrés ^{&}	0.884±0.003	0.865±0.04	0.841±0.04	0.818±0.05

*FEVI reposo: $p < 0.02$, entre todos #VFD reposo: $p = ns$ grupos I vs. II y III vs. IV

%VFS $p = ns$; sólo Grupo I vs II & $p = ns$ en todos los grupos (> 0.05)



Distribución y significancia de los IE en reposo con método semiautomático o manual en los diversos grupos.



Distribución y significancia de los IE en post-estrés con método semiautomático o manual en los diversos grupos.

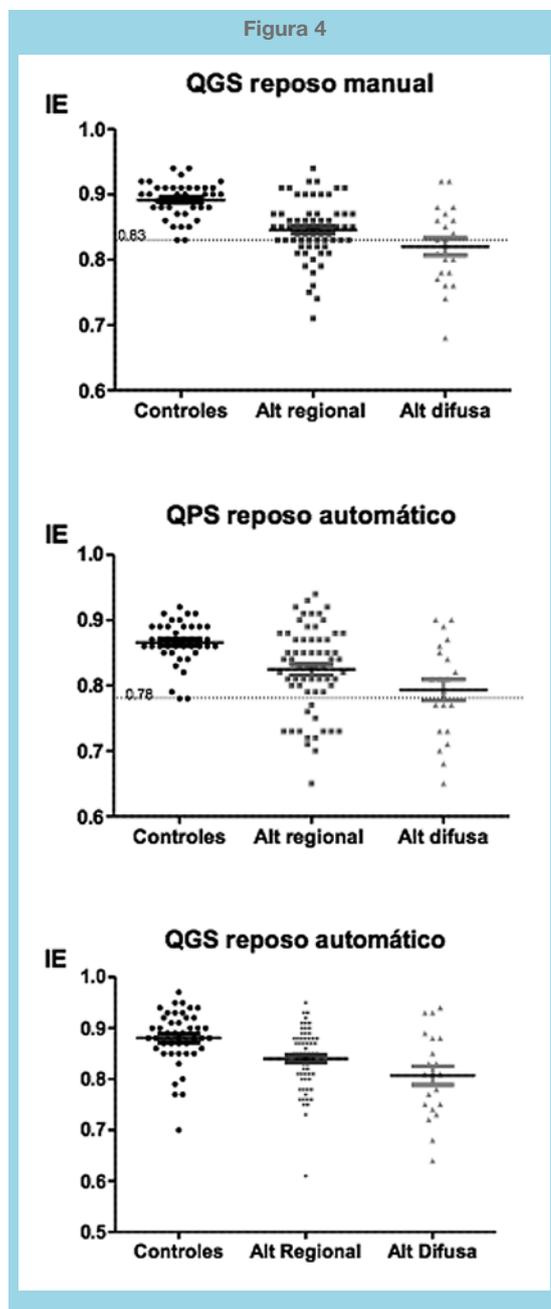


El análisis de promedios mostró diferencia en la esfericidad medida con IE en reposo entre los grupos I y II ($p=0.028$); entre grupos I y III así como entre grupos I y IV ($p<0.0001$, en ambos). También hubo diferencias con IE post-estrés: entre grupo I y II ($p=0.03$) y entre grupos I y III y entre grupos I y IV ($p<0.0001$ en ambos). Sin embargo, el análisis multivariado ANOVA no mostró diferencia en IE entre los grupos I y II ni entre grupos III y IV; sí hubo diferencia con este análisis en IE entre grupos Control y DM vs. Grupos IM y Dilatados ($p<0.01$ y <0.001 , respectivamente).

Por otra parte, se encontró que, en reposo, no hubo casos del grupo Control con función normal que tuvieran $IE < 0.82$ lo que se traduce en que pacientes con valores menores presentan alteración de forma global. En el procesamiento totalmente automático el valor correspondiente es $IE < 0.74$. Al evaluar las diferencias entre el promedio de IE en reposo correspondiente a 0.812 ± 0.055 de pacientes con alteraciones funcionales significativas considerando $VFD > 120$ ml y $EF < 45\%$ vs el promedio de IE (0.888 ± 0.026) de pacientes con volumen y función de VI normales para la técnica en uso, la p fue < 0.0001 .

Además, se encontró que en todos los grupos el IE fue similar post estrés que en reposo. Ver Tabla 1 ($p>0.05$); también hubo diferencia entre grupos con y sin alteración de motilidad ($p<0.001$), tanto en QGS manual como en QPS automático. Ver Figuras 4 y 5. El QGS automático no tuvo valor discriminativo por sobreposición de algunos controles aunque las diferencias del IE entre el grupo Control y los con alteraciones de motilidad segmentaria y difusa fueron muy significativas ($p=0.0004$ y <0.0001 , respectivamente).

Los IE obtenidos con procesamiento semiautomático o manual en reposo tuvieron rango entre 0.94 y 0.68 y los IE en post-estrés entre 0.96-0.69. Se observó la existencia de buena correlación entre estos ($r=0.84$); el procesamiento automático de los mismos parámetros presentó cierta mayor dispersión tanto en estudios gatillados ($r=0.71$) como no gatillados ($r=0.73$); aunque todas las correlaciones fueron significativas ($p<0.0001$).



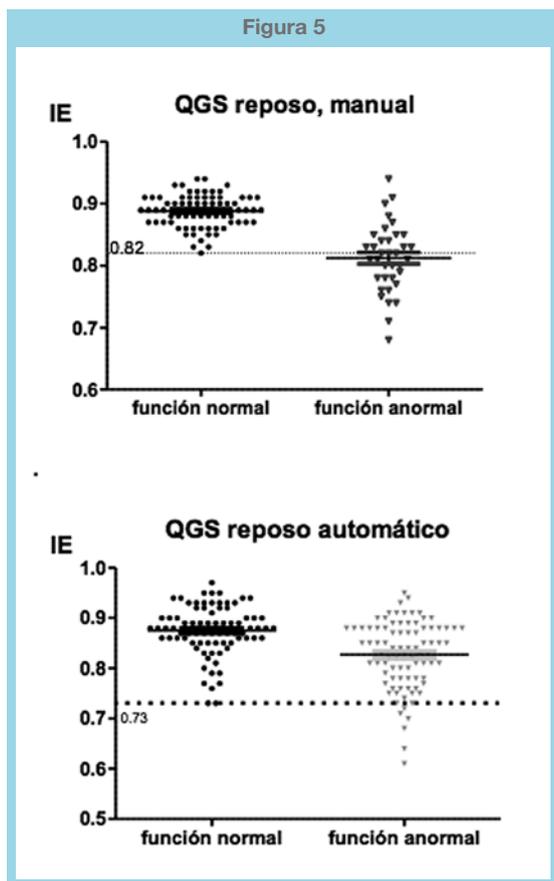
Distribución del IE en reposo según alteración de motilidad.

Ver valor de corte respecto a controles.

Superior: Procesamiento QGS manual, el valor de corte es altamente discriminativo: 0.83

Centro: Procesamiento QPS reposo automático, el valor discriminativo es algo menor 0.78.

Inferior: Procesamiento QGS reposo automático, no hay valor discriminativo.



Distribución del IE reposo manual en grupos con y sin disfunción ventricular.

Superior: Procesamiento QGS manual. El valor de corte es altamente discriminativo y corresponde a 0.82.

Inferior: Procesamiento QGS automático, el valor es menos discriminativo y corresponde a 0.73.

Discusión

El contar con un índice simple y reproducible para medir excentricidad entre las herramientas disponibles en los exámenes SPECT de perfusión habituales¹⁹ parece muy útil. En nuestro trabajo comprobamos que el IE provisto por el software es adecuado siendo capaz de diferenciar pacientes con mayor esfericidad por su patología de base: los casos con mayor volumen y dilatación presentaron menor IE.

Nos parece interesante el hallazgo que los pacientes diabéticos con al menos 5 años de enfermedad tuvieron diferente IE que los casos del grupo Control no diabéticos con otros FRCV al efectuar la comparación simple, aunque con significancia sólo con prueba estadística simple. Los pacientes del grupo Control tenían FRCV, siendo en su gran mayoría hipertensos arteriales, patología que

asociada a la hipertrofia secundaria también presenta remodelación ventricular y disfunción diastólica precoz, teniendo los DM mayor alteración en este sentido. Este hecho apunta a que diabéticos asintomáticos coronarios podrían tener ya cierto grado de remodelación en fase inicial. Los mecanismos fisiopatológicos de la hipertrofia muscular cardíaca en diversas condiciones es un fenómeno complejo que puede estar involucrado^{3, 20-25}.

El encontrar diferencias en el IE al comparar pacientes con parámetros de función miocárdica normal, respecto a los con parámetros patológicos sustenta que la técnica tiene valor discriminativo (el IE fue mayor en aquellos con función normal, y en sentido contrario, es decir los pacientes con disfunción ventricular tuvieron menor IE, que se acerca más a cero, lo que implica mayor esfericidad).

A pesar de que la reproducibilidad del procesamiento automático debiera ser 100% en un mismo estudio, hay mayor dispersión al comparar diversos procesamientos del mismo paciente. Está claro que las variables asociadas especialmente a la excreción biliar del radiotrazador pueden requerir cierta intervención del operador; lo cual debe considerarse individualmente para seguimiento.

Debido a que no hemos encontrado en la revisión de la literatura valores normales de IE, una ventaja de este trabajo es describir un valor cercano a la normalidad pues aunque nuestros casos Control no son verdaderos normales ni tienen baja probabilidad de EC, por presentar más de un FRCV. Se debiera estudiar ese grupo en un trabajo posterior. Creemos que es más adecuado utilizar el IE medido en estudio gatillado con técnica manual sólo si es necesario para asegurar un buen ajuste de las paredes ventriculares que no siempre se obtiene con el método completamente automático. Este problema se encontró en este trabajo en menos del 20% de los casos, lo cual se confirma con el buen ajuste observado para los dos tipos de procesamiento QGS. En la imagen diastólica hay menos efecto de volumen parcial (problema técnico en pacientes con corazones pequeños, especialmente en mujeres normales); y al tener mayor tamaño la cavidad ventricular, pudiera ser más fácil para el software delimitar bordes.

Limitaciones: Una fue contar con una muestra pequeña y en especial de pacientes con dilatación. Otra, es el no haber incluido a verdaderos normales como controles podría haber llevado a una subestimación de las diferencias entre los valores controles y patológicos del IE; aunque no es simple, clínicamente, obtener ese tipo de sujetos a los cuales se les sometería a una dosis de irradiación baja aunque cuestionable.



Conclusiones:

La cuantificación de IE mediante SPECT de perfusión miocárdica gatillada permite diferenciar diversos grupos de pacientes con y sin alteraciones morfológicas, lo que pudiera ser un aporte en la pesquisa o evaluación terapéutica de EC y/o miocardiopatías. La DM pareciera tener cierto grado de mayor esfericidad no significativa respecto a controles similares sin DM pero con FR cardiovasculares principalmente hipertensión arterial, lo que debiera confirmarse con mayor casuística.

Consideramos que la forma del ventrículo más esférica por remodelación lo que cambia el valor de la variable

IE entre grupos I y II (sin EC) vs II y IV (con EC) en forma no directamente dependiente de la función. Para la obtención del IE, debiera usarse el mismo método de procesamiento idealmente semiautomático estandarizado o manual y debido a que no existen diferencias entre reposo y en post-estrés (Tabla 1) bastaría usar el reposo. También recomendamos considerar el IE en el informe de los SPECT miocárdicos puesto que proporciona información predictiva relativa de la pérdida de capacidad funcional del ventrículo izquierdo en pacientes que padecen de EC.

Los autores no tienen conflicto de intereses con empresas comerciales ni de otro tipo.

Referencias:

1. CIRILLO M, AMADUCCIA, BRUNELLI F, DALLA TOMBA M, PARRELLAC P, TASCIA G, et al. Determinants of postinfarction remodeling affect outcome and left ventricular geometry after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. *J Thor Cardio Surg.* 2004; 127: 1648-1656.
2. VAN GELDORP IE, VANAGT WY, BAUERSFELD EU, TOMASKE M, PRINZEN FW, DELHAAS T. Chronic Left Ventricular Pacing Preserves Left Ventricular Function in Children. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30:125-132.
3. RUIZ-HURTADO G, DELGADO C. Nitric oxide pathway in hypertrophied heart: new therapeutic uses of nitric oxide donors. *J Hypertens.* 2010; 28: S56-61.
4. HO CY, LÓPEZ B, COELHO-FILHO OR, LAKDAWALA NK, CIRINO AL, JAROLIM P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2010; 363: 552-563.
5. SLART RH, BAX JJ, VAN VELDHUISEN DJ, VAN DER WALL EE, IRWAN R, SLUITER WJ, et al. Prediction of functional recovery after revascularization in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction: head-to-head comparison between ^{99m}Tc-sestamibi/¹⁸F-FDG DISA SPECT and ¹³N-ammonia/¹⁸F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33: 716-723.
6. MARROQUIN OC, LAMAS GA. Beneficial effects of an open artery on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000; 42: 471-483.
7. BARLETTA G, ANTONIUCCI D, BUONAMICI P, TOSO A, DEL BENE R, FANTINI F. Left ventricular shape and function in primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2008;125: 364-375.
8. DELAGARDELLE C, FEIEREISEN P, VAILLANT M, GILSON G, LASAR Y, BEISSEL J, et al. Reverse remodeling through exercise training is more pronounced in non-ischemic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2008; 97: 865-871.
9. RYAN T, PETROVIC O, DILLON JC, FEIGENBAUM H, CONLEY MJ, ARMSTRONG WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 918-27.
10. PORTMAN MA, BHAT AM, COHEN MH, JACOBSTEIN MD. Left ventricular systolic circular index: an echocardiographic measure of transseptal pressure ratio. *Am Heart J.* 1987; 114: 1178-1182.
11. FIENO DS, HILLENBRAND HB, REHWALD WG, HARRIS KR, DECKER RS, PARKER MA, et al. Infarct resorption, compensatory hypertrophy, and differing patterns of ventricular remodeling following myocardial infarctions of varying size. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2124-2131.
12. DI DONATO M, BARLETTA G, MORI F, FANTINI F. Regional left ventricular wall motion abnormalities in chronic volume overload. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1983; 9: 453-462.
13. ABIDOVA A, SLOMKA PJ, NISHINA H, HAYES SW, KANG X, YODA S, et al. Left ventricular shape index assessed by gated stress myocardial perfusion SPECT: Initial description of a new variable. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 652-659.
14. GERMANO G. Quantitative analysis in Myocardial SPECT imaging. In *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, 2006, 15; 471-493
15. LANDMESSER U, WOLLERT KC, DREXLER H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling. *Cardiovasc Res.* 2009; 81: 519-527.



16. CHAREONTHAITAWEE P, CHRISTIAN TF, HIROSE K, GIBBONS RJ, RUMBERGER JA. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*1995; 25: 567-573.
17. SUTTON MS, KEANE MG. Reverse remodeling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart.* 2007; 93: 167-171.
18. CANDELL-RIERA J, ROMERO-FARINA G, AGUADÉ-BRUIX S, CASTELL-CONESA J. Ischemic cardiomyopathy: a clinical nuclear cardiology perspective. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62:903-917.
19. GERMANO G, KAVANAGH PB, SLOMKAPJ, VAN KRIE-KINGE SD, POLLARD G, BERMAN DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars- Sinai approach. *J Nucl Cardiol.* 2007;14: 433-454.
20. FANTINI F, BARLETTA G, DI DONATO M, TOSO A, BARONI M. Alterations in left ventricular shape in patients with angina and single-vessel coronary disease. *Coron Artery Dis.* 1994; 5: 901-908.
21. MIHL C, DASSEN WR, H. KUIPERS. Cardiac remodeling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Neth Heart J.* 2008;16:129-133
22. TISCHLER M, ASHIKAGA T, LEWINTER M. Relation between left ventricular shape and Doppler filling parameters in patients with left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease *Am J Cardiol.*1995; 76: 553-556
23. HILL JA, OLSON EN. Cardiac Plasticity. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1370-1380.
24. MAYTIN M, COLUCCI WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial Remodeling. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9: 319-27.
25. KARAAHMET T, TIGEN K, DUNDAR C, PALA S, GULER A, KILICGEDIK A, et al. The effect of cardiac fibrosis on left ventricular remodeling, diastolic function, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2010; 27: 954-960



Estrategias de aislamiento de las venas pulmonares durante la ablación de fibrilación auricular

Mauricio Moreno S¹, Rodolfo Oyarzún F¹, Carolina Bonilla A¹, Rodrigo Tapia C¹, Edwing Martínez R¹, Ricardo Larrea G¹.

¹Unidad de Arritmias, Departamento Cardiovascular, Clínica Dávila

Recibido el 5 de mayo 2011 / Aceptado el 12 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 140 - 144

Resumen:

Introducción: La ablación de la fibrilación auricular (FA) es un tratamiento potencialmente curativo para esta arritmia, siendo su principal objetivo el aislamiento o desconexión eléctrica de las venas pulmonares (VP). El aislamiento de las 4 VP ha demostrado mayor beneficio que solo el aislamiento de la VP culpable del inicio de la FA (ablación focal). Para aislar las VP se realizan líneas de ablación alrededor de ellas, éstas se pueden efectuar en la unión veno-auricular (circunferencial antral) o en su ostium (ostial). El objetivo de este estudio es describir estas estrategias de aislamiento de las VP en un grupo de pacientes sometidos a ablación de FA.

Métodos: Los criterios de selección fueron pacientes con FA paroxística sintomática recurrente a pesar de tratamiento antiarrítmico y FA persistente sintomática sin cardiopatía estructural significativa, además, con un seguimiento mínimo de 3 meses post ablación. Se analizaron las estrategias de ablación focal versus aislamiento de las 4 VP y se evaluaron las líneas de ablación antral y ostial. El éxito fue defini-

do como ausencia de FA, según síntomas y holter de arritmias de 24 horas, sin necesidad de tratamiento antiarrítmico.

Resultados: Se analizaron 50 procedimientos en 42 pacientes, por recurrencia de FA se reintervinieron 6 pacientes por una vez y un paciente 2 veces. Durante un seguimiento de 19 ± 15 meses se alcanzó el éxito en 30 pacientes (71.4%). En 19 pacientes la estrategia inicial de ablación fue focal y en 23 pacientes fue en las 4 VP, alcanzándose el éxito en 12 pacientes (63.1%) y en 20 pacientes (87%) respectivamente ($p=0.14$). Se realizó ablación antral en las VP izquierdas en 22 casos y en las VP derechas en 14 casos, logrando la desconexión eléctrica en 3 casos (13.6%) y ningún caso respectivamente. En los restantes casos se complementó con ablación ostial para alcanzar su aislamiento, en 4 VP este objetivo no se alcanzó. Un paciente presentó una estenosis de las VP izquierdas tratada con angioplastia sin stent con buen resultado.

Conclusión: La ablación de FA es una terapia efectiva para evitar la recurrencia de esta arritmia. La estrategia de ablación antral generalmente requiere de aplicaciones de radiofrecuencia adicionales a nivel del ostium de la VP para lograr su aislamiento.

Correspondencia:

Doctor Mauricio Moreno
Clínica Dávila
mauricio.moreno@clinicadavila.cl



Pulmonary vein isolation strategies during ablation of atrial fibrillation

Introduction: Ablation of pulmonary veins is a potentially curative procedure for atrial fibrillation (AF). The objective is to electrically isolate the pulmonary veins from the left atrium. Ablation of all pulmonary veins (PVs) has been more effective than the isolation of the PV responsible for the initiation of AF (focal ablation). Ablation lines to isolate PVs can be performed around the PV-LA junction (circumferential) or at the PV ostium.

Aim: to describe circumferential and ostium ablation strategies in a group of patients with AF

Methods: Patients with recurrent paroxysmic AF unresponsive to anti arrhythmic therapy or patients with persistent symptomatic lone AF were included. Focal vs 4 PV ablation as well as circumferential vs ostial techniques were compared. Success was defined as being free from AF, as judged by symptoms and Holter recordings.

Results: 50 procedures were performed in 42 patients. 6 patients had a repeat ablation procedure and one had 2 additional ablation procedures, due to recurrence of AF. 30 patients (71.4%) were AF free after 19 ± 15 months of follow-up. 12 of 19 patients (63.1%) with focal ablation were AF free as compared to 20 of 23 submitted to 4PV ablation (87%) (pNS). Three of 22 patients (13.6%) had successful AF ablation while none of right PVs ablation succeeded. Ostial ablation was performed after failure of circumferential ablation in unsuccessful cases. One patient developed stenosis in a left PV, which was successfully treated with stent-less angioplasty.

Conclusion: Ablation is an effective therapy to prevent recurrence of AF. Focal ablation is generally needed to achieve effective electrical isolation of PVs

Key words: Pulmonary vein isolation, Ablation, Atrial fibrillation.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente y determina un aumento de la morbimortalidad de los pacientes que la padecen. Los antiarrítmicos tienen baja eficacia para evitar su recurrencia y a menudo se asocian a efectos adversos. La ablación de FA es un tratamiento potencialmente curativo para esta arritmia¹, siendo su objetivo esencial el aislamiento o desconexión eléctrica de las venas pulmonares (VP). En algunos estudios se han reportado resultados favorables con el aislamiento de sólo la(s) VP que originaban los episodios de FA², sin embargo otros reportes han demostrado mayor beneficio cuando se aíslan todas las VP. Para aislar una VP se realiza una línea de ablación alrededor ella^{3,4}, esta línea puede efectuarse a nivel de su ostium (ostial) o en la unión veno-auricular (antral) en forma circumferencial. El objetivo de este estudio es describir estas estrategias de aislamiento de las VP en un grupo de pacientes sometidos a ablación de FA.

Métodos

Características de los pacientes

Se incluyeron pacientes sometidos a ablación de FA en

Clínica Dávila, con historia de FA paroxística sintomática recurrente a pesar de tratamiento antiarrítmico y FA persistente sintomática sin cardiopatía estructural significativa; con un seguimiento mínimo de 3 meses pos ablación. Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardíaca estructural avanzada o con contraindicación a un procedimiento invasivo. En la tabla se describen las características más relevantes de los pacientes.

Tabla 1: Características de los pacientes

Variable	N 42
Sexo femenino / masculino	6 (14.3%) / 36 (85.7%)
Edad (años)	51.8 \pm 13.5
Tipo de FA paroxística / persistente	38 (90.5%) / 4 (9.5%)
Tiempo de evolución (meses)	67.6 \pm 61.2
Antiarrítmicos (n)	1.13 \pm 0.35
Hipertensión arterial	16 (38%)
Diabetes Mellitas	2 (4.7%)
Cardiopatía coronaria	4 (9.5%)
Fracción de eyección	65.7% \pm 5
Diámetro de AI (mm)	37.6 \pm 5.4

Estudio electrofisiológico

El procedimiento se realizó bajo sedación con infusión continua de propofol. Se realizaron 3 punciones venosas femorales derechas para avanzar un catéter decapolar al seno coronario, un catéter laso para registrar la actividad eléctrica de las VPs y un catéter de ablación irrigado abierto (Sprinkler, Medtronic). Para avanzar los catéteres a la aurícula izquierda (AI) se efectuó una punción transeptal guiada por radioscopia. Después del acceso transeptal se administro heparina endovenosa para mantener un tiempo de coagulación activado alrededor de 300 segundos, con mediciones cada 20 a 30 minutos. Luego se realizó angiografía de las VP. Para registrar las señales eléctricas intracardiacas se utilizó un polígrafo EP-TRACER (CardioTek). En la mayoría de los pacientes se construyó un mapa anatómico tridimensional con el sistema de navegación EnSITE-NAVx (St Jude Medical). Este mapa resultó de la fusión entre la información eléctrica del catéter utilizado (de ablación y laso) y la imagen de la AI y VP por tomografía multicorte realizada previamente.

Ablación

Los parámetros de ablación con radiofrecuencia (RF) con catéter irrigado fueron temperatura 45° C y potencia 30 watts. Los potenciales dentro de la VP fueron registrados con un catéter laso. El aislamiento de cada VP consistió en el bloqueo eléctrico bidireccional a la AI, lo cual se estableció cuando desaparecieron o se disociaron los potenciales de VP (ver fig. 1) y no hubo conducción a la AI al estimular dentro de la VP.

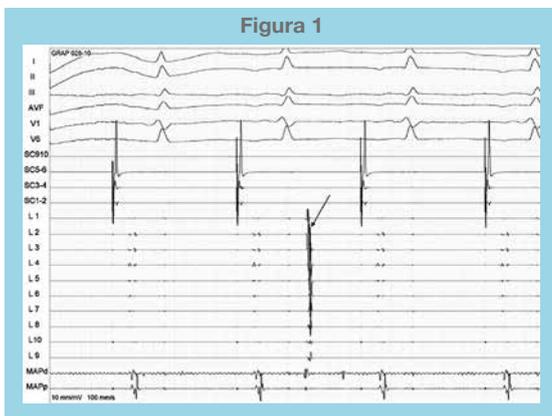


Figura 1. Desconexión eléctrica de la VP superior derecha. En el registro del catéter laso se observa una ectopia de la VP superior derecha no conducida a AI (flecha). SC: seno coronario, L: laso, MAPd: cateter de ablación distal, MAPp: cateter de ablación proximal.

Inicialmente en nuestro laboratorio la estrategia de ablación fue focal, es decir, se aisló la VP con mayor probabilidad de ser culpable del inicio de la FA, para lo cual se determinó la VP donde se originaban las ectopias auriculares

espontáneas o inducidas con adenosina y/o isoproterenol. Posteriormente, la estrategia evolucionó al aislamiento empírico de todas las VP que presentaban conducción eléctrica.

La ablación ostial consistió en aplicaciones de RF en el ostium de la VP involucrando todo su perímetro o parte de él (segmentaria). La ablación antral consistió en aplicaciones de RF en la unión venoatrial de VP ipsilaterales creando líneas circunferenciales alrededor de ellas. Esto fue guiado por un mapa anatómico tridimensional (ver fig. 2). En ambos protocolos el objetivo fue siempre la desconexión eléctrica de la(s) VP. En los casos en que no se lograron aislar las VP mediante ablación astral, se realizaron aplicaciones adicionales de RF ostiales. Aquellas VP que no mostraron conducción eléctrica no fueron ablacionadas.

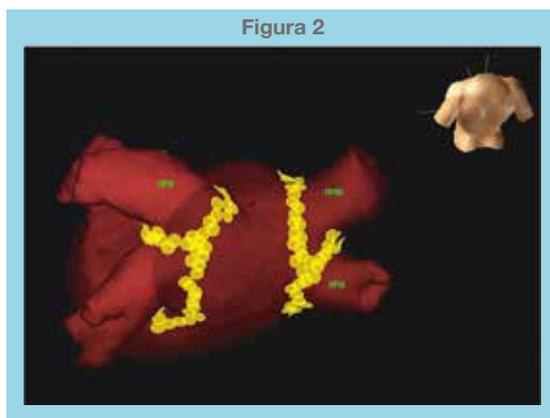


Figura 2. Ablación antral de las 4 VPs. Mapa electroanatomico de AI y VP construido con el sistema EnSITE donde se registran las líneas de ablación circunferenciales alrededor de las VP.

Posterior al procedimiento los pacientes quedaron en la unidad coronaria y a las 6 horas se administró clexane subcutáneo en dosis 50% de la terapéutica. Al día siguiente del procedimiento se realizó un ecocardiograma transtóraco de control. Se indicó un antiarrítmico por 1 mes y a los 3 meses se evaluó la suspensión del anticoagulante según el riesgo tromboembólico. Para evaluar la recurrencia de FA los pacientes fueron seguidos clínicamente y con holter de arritmias de 24 horas dentro de los 3 meses pos ablación, al sexto mes y al año.

Se definió como éxito de la ablación de FA cuando el paciente permaneció clínicamente y en el holter libre de FA sin fármacos antiarrítmicos. Se compararon los resultados entre ablación de todas las VP y ablación focal, y se analizó la ablación antral y ostial.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan con media y una desviación estándar. Se utilizó chi cuadrado o test exacto de



Fisher cuando estaba indicado para analizar las variables dicotómicas. Se consideró significativo un valor de p de 0.05.

Resultados

Se realizaron 50 procedimientos de ablación de FA en 42 pacientes. En algunos pacientes con recurrencia pos ablación se repitió el procedimiento una vez (6 pacientes) y 2 veces en un paciente, esto determinó una proporción de reintervención de 19%. Durante un tiempo de seguimiento promedio de 19 ± 15 meses se observaron 30 pacientes libres de FA sin antiarrítmicos (71.4%).

De 4 pacientes con FA persistente (9.5%) 2 permanecen sin arritmia (50%), mientras que los 2 casos con recurrencia están con tratamiento farmacológico para control de frecuencia cardíaca. De los 38 pacientes con FA paroxística están libres de FA 28 pacientes (73.6%).

En 19 pacientes, la primera estrategia de ablación fue focal y permanecen libres de FA 12 pacientes (63.1%). En 23 pacientes la primera estrategia de ablación fue el aislamiento de las 4 VP y permanecen libres de FA 18 pacientes (78.2%). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambas estrategias ($p = 0.14$).

Al inicio del procedimiento 11 casos estaban en FA (22%), incluyendo los 4 casos de FA persistente. Un caso pasó a ritmo sinusal durante la ablación, en 3 casos se realizó cardioversión eléctrica inmediatamente antes del procedimiento y en 7 casos la cardioversión fue durante el procedimiento. Se observaron potenciales de VP en 163 de las 168 VP evaluadas (97%). Las VP sin actividad eléctrica correspondieron a la VP inferior izquierda 1 caso (0.59%), VP superior derecha 2 casos (1.2%) y VP inferior derecha 2 casos (1.2%).

La estrategia de ablación inicial en las VP izquierdas fue circunferencial antral en 22 casos, mediante la cual se logró la desconexión eléctrica de la VP superior izquierda en 5 casos (22.7%), VP inferior izquierda en 6 casos (27.2%) y ambas VP en 3 casos (13.6%). La estrategia de ablación inicial en las VP derechas fue circunferencial antral en 14 casos, mediante la cual se logró la desconexión eléctrica en la VP superior derecha en 1 caso (7.1%), VP inferior derecha en 3 casos (21.4%) y en ningún caso ambas VP. Cuando con la ablación circunferencial no se aislaron las VP se complementó con aplicaciones de RF a nivel ostial hasta la desconexión eléctrica de la VP. En 4 VP no se logró la desconexión eléctrica: 1 VP superior izquierda, 1 VP inferior izquierda, 1 VP superior derecha y 1 VP inferior derecha.

Un paciente presentó estenosis de las VP izquierdas,

manifestándose con hemoptisis; se diagnosticó con TAC multicorte y luego se confirmó con angiografía de VP. Se realizó angioplastia sin stent en las VP con buen resultado inmediato y en el control angiográfico a los 4 meses.

Discusión

Según los datos reportados el éxito de la ablación de FA a un año, incluidas las reintervenciones, varía entre 70 a 85%, sin embargo estos resultados pueden disminuir cuando se incluyen pacientes con FA crónica, alteraciones estructurales cardíacas importantes y según la experiencia del centro^{5,6}. En este estudio se observó un éxito del 71%, incluyendo los pacientes reintervenidos (19%), lo cual es comparable con la información publicada.

Las estrategias de ablación descritas en este estudio representan la evolución de la técnica en nuestro centro y se observó una tendencia a mayor éxito con el aislamiento de las 4 VP, que el aislamiento de la VP, que probablemente originaba la FA. La transición de la estrategia de aislamiento focal a total (4 VP) en nuestro centro se relacionó con la incorporación de un sistema de navegación tridimensional que nos permitió establecer mayor seguridad para el paciente y disminuir los tiempos de exposición radiológica asociados a un procedimiento más complejo. Aunque hay datos favorables sobre ablación focal el seguimiento a largo plazo muestra una reducción de este beneficio inicial²; consecuentemente los resultados de este estudio muestran una tendencia favorable a favor de la ablación de las 4 VP.

Cuando se realizó una ablación circunferencial antral, se logró aislar ambas VP izquierdas en el 13% y en ningún caso ambas VP derechas. Por ello, generalmente fue necesario realizar más aplicaciones de RF a nivel ostial hasta alcanzar la desconexión eléctrica. En la práctica, cuando se realizan líneas de ablación circunferenciales alrededor de las VP, alejadas del ostium, creamos frentes de ablación más amplios con mayor probabilidad de tener gaps que pueden mantener la conexión eléctrica entre la VP y la AI. De hecho uno de los factores más importantes para lograr el adecuado aislamiento es la creación de líneas continuas de ablación. Además, la creación de líneas discontinuas puede ser proarrítmica. Las variables que influyen en esto son el contacto del catéter de ablación con el endocardio, buena orientación anatómica tridimensional, dificultades anatómicas particulares de cada paciente, experiencia de los operadores, etc.

En favor de la ablación circunferencial antral esta la reducción del riesgo de estenosis de VP y, además, que probablemente se eliminan focos de mantención de FA al afectar áreas de reentrada como rotores y producir modu-



lación autonómica sobre ganglios parasimpáticos locales⁷. Según nuestros datos la ablación circunferencial mostró una baja eficacia para aislar las VP y fue casi de regla necesario efectuar más aplicaciones de RF a nivel ostial. Entonces el procedimiento se hace más demandante porque aumentamos el área de ablación debido a estos dos flancos: antral y ostial; y cambiamos un procedimiento donde se aplica RF según criterios anatómicos a criterios electrofisiológicos. Por ello, hoy en día se realizan esfuerzos para desarrollar nuevas tecnologías que permitan crear líneas de ablación más efectivas mediante un mejor contacto del catéter con la aurícula.

En algunas ocasiones no se logra eliminar los potenciales de VP a pesar de múltiples aplicaciones de RF antral y/o ostial, en estos casos siempre es necesario descartar los potenciales lejanos; como por ejemplo, potenciales de orejuela izquierda en la VP superior izquierda. Ahora en este estudio en el 2.3% de las VP no se logró la desco-

nexión eléctrica, esto podría explicarse por la persistencia de un gap inadvertido entre la VP y la AI, presencia de una conexión eléctrica entre VP ipsilaterales y conexiones epicárdicas entre VP y AI⁸.

Una limitación de este estudio es el seguimiento de los pacientes, debido a un probable insuficiente diagnóstico de episodios de FA ya que pueden ser asintomáticos⁹ y no ser registrados en el holter de 24 horas. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las estrategias de ablación, si hubieron tendencias que podrían confirmarse en un estudio con mayor número de pacientes.

En conclusión, en este estudio se observó que en la mayoría de los casos de ablación circunferencial antral fue necesario complementar con aplicaciones de RF ostial. Según estos resultados la ablación de FA es una alternativa terapéutica efectiva para pacientes con FA sintomática refractaria a terapia antiaritmica.

Referencias:

1. HAÏSSAGUERRE M, JAIMLIS P, SHAH DC, TAKAHASHI A, HOCINI M, QUINIOU G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659–666.
2. HAÏSSAGUERRE M, JAIS P, SHAH D, GARRIGUE S, TAKAHASHI A, LAVERGNE T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409 – 1417.
3. ORAL H, SCHARF C, CHUGH A, HALL B, CHEUNG P, GOOD E, et al. Segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003; 108: 2355 – 2360.
4. OUYANG F, BÄNSCH D, ERNST S, SCHAUMANN A, HACHIYA H, CHEN M, et al. Complete isolation of the left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 110: 2960–2968.
5. JALIS P, CAUCHEMEZ B, MACLE L, DAOUD E, KHAIRY P, SUBBIAH R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; 118: 2498 – 2505.
6. CALKINS H, REYNOLDS MR, SPECTOR P, SONDHAI M, XU Y, MARTIN A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2 : 349 –361.
7. BAUER A, DEINSENHOFER I, SCHNEIDER R. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1428 – 1435.
8. TAKAHASHI A, IESAKA Y, TAKAHASHI Y, TAKAHASHI R, KOBASHI K, TAKAGI K, et al. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 105: 2998 – 3003.
9. HINDRICKS G, PIORKOWSKI C, TANNER H, KOBZA R, GERDS-LI J, CARBUCCI C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005; 112: 307 – 313.

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*



 **Bayer**
Si es Bayer, es bueno

Cardioaspirina, Prevención y Protección
frente a riesgo Cardiovascular elevado.

* www.minsal.cl



Boldina disminuye la apoptosis miocárdica post ischemia reperfusion en la rata.

René López^{1, 4}, Marlene Arismendi³, Juan Carlos Sáez³, Iván Godoy², María Paz Ocaranza¹.

1) Laboratorio Cardiología Molecular,

2) Laboratorio Cardiología no Invasiva, División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina

3) Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas,

4) Interno Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Financiamiento: PUC Biomedicina BM09/2007

Recibido el 11 de marzo 2011 / Aceptado el 15 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 146 - 154

Resumen:

Antecedentes: En la ischemia/reperfusion (IR) miocárdica es relevante la pérdida de cardiomiocitos por apoptosis. En estos, los hemicanales (HC) permiten el ingreso de sustancias proapoptóticas durante la IR. Boldina (B), compuesto extraído del *Peumus boldus*, ha demostrado ser antioxidante y bloquear los HC.

Objetivo: Determinar el efecto de boldina sobre la apoptosis de cardiomiocitos de ratas sometidas a IR.

Métodos: Ratas macho de 200 g de peso se sometieron a ligadura reversible de la arteria coronaria izquierda por 30 minutos (I) y posterior reperfusion (R) por 24 horas post I. Un subgrupo de estos animales recibió una dosis de boldina intraventricular (IR+B, 40 mg/Kg) y luego dos dosis vía gavage (75 mg/Kg) a los 30 y 60 minutos post-R. Como controles se usaron ratas sham con operación ficticia, que recibieron

igual tratamiento. Se determinaron las masas corporal (MC) y cardiaca relativa (MCR) y presión arterial sistólica (PAS). Porcentaje de cardiomiocitos apoptóticos (CMAP), otras células apoptóticas (OCAP) y total de células apoptóticas (TCAP) se determinó por TUNEL. La activación de metaloproteinasas (MMPs) 2 y 9 se determinó por zimografía y el mRNA de MCP-1 por RT-PCR.

Resultados: La boldina no modificó la MC y la MCR. Sin embargo, disminuyó significativamente la PAS así como el %CMAP y el %TCAP en el grupo IR+B versus IR (CMAP $69 \pm 1,5$ vs $44 \pm 0,4$, $p=0,016$, TCAP $71 \pm 2,4$ vs $57 \pm 1,5$, $p=0,016$). No se encontraron diferencias en el OCAP, actividad de MMPs y en los niveles de mRNA de MCP-1.

Conclusiones: Boldina disminuyó la PAS y la apoptosis de cardiomiocitos post IR. Su efecto no es mediado por modificaciones en la actividad de MMPs y expresión génica de MCP-1.

Correspondencia:

María Paz Ocaranza,
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.
Facultad de Medicina. P. Universidad Católica de Chile.
Tel: +562-3543407, Fax: +562-6321924.
E-mail: mocaran@med.puc.cl



Boldine decreases post ischemia / reperfusion myocardial apoptosis in rats

Background: Ischemia / reperfusion (IR) is relevant in the myocardial loss of cardiomyocytes through apoptosis. During IR, hemichannels (HC) allow the entry of proapoptotic substances to the cell. Boldine, a compound extracted from *Peumus boldus*, has proven to be antioxidant and to block HC.

Objective: To determine the effect of boldine on cardiomyocyte apoptosis in rats subjected to IR.

Methods: Male rats, body weight (BW) 200 g, were subjected to reversible ligation of the left coronary artery for 30 minutes (I) and subsequent reperfusion (R) for 24 hours. A subset of these animals (IR+B) received an intraventricular dose of boldine (40mg/kg) and then two doses via gavage (75 mg/kg) at 30 and 60 minutes post-R. Sham operated rats (S) receiving the same treatment were used as controls. We determined body weight (BW), relative heart mass (RHM) and systolic

blood pressure (SBP). Percentage of apoptotic cardiomyocytes (CMAP), other apoptotic cells (OCAP) and total apoptotic cells (TCAP) were determined by TUNEL. Activation of metalloproteinases (MMPs) 2 and 9 was determined by zymography and MCP-1 mRNA levels by RT-PCR.

Results: Compared to IR alone, IR+Boldine did not change BW or RCM, but significantly decreased PAS, TCAP (71 ± 2.4 vs 57 ± 1.5 , $p=0.016$) and CMAP (69 ± 1.5 vs 44 ± 0.4 , $p=0.016$). No difference was observed in the OCAP, MMPs activity and MCP-1 mRNA levels.

Conclusions: Boldine decreased SBP and post-IR cardiomyocyte apoptosis without effect on other cells. This effect was not mediated by MMPs activity or MCP-1 gene expression.

Key words: Boldine, apoptosis, ischemia/reperfusion.

Introducción

El infarto al miocardio (IAM) constituye una de las principales causas de insuficiencia cardíaca (IC)¹. En el último tiempo se han generado grandes avances en el tratamiento del IAM enfocados en la reperusión del área comprometida², lo cual ha reducido la mortalidad en el período agudo post IAM³. En la isquemia con reperusión el estrés oxidativo deteriora la función cardíaca por daño oxidativo de membranas y macromoléculas celulares, produciendo disfunción y muerte celular mediante procesos de apoptosis o necrosis en el miocardio⁴. La apoptosis, a diferencia de la necrosis, está presente en etapas tempranas y tardías post IAM, ubicándose los cardiomiocitos apoptóticos tanto en el miocardio viable o remoto como en la zona adyacente al IAM⁵.

El estrés oxidativo se produce por un desbalance entre la producción de especies reactivas tanto del oxígeno (ROS) como del nitrógeno (RNS) y los mecanismos antioxidantes, en su mayoría enzimáticos. En fibroblastos cardíacos las ROS han mostrado activar metaloproteasas (MMPs) de la matriz extracelular⁶. Adicionalmente, los ROS pueden modular la actividad de diversas moléculas y señales de transducción intracelular, tales como las proteínas involucradas en el proceso de excitación-contracción, canales iónicos, canales liberadores de calcio del retículo sarcoplásmico y miofilamentos⁷.

Los canales de unión en hendidura (CUH) comunican el citoplasma de células adyacentes y los hemicanales

(HCs) comunican el medio intra con el extra celular. Se ha demostrado que los CUH formados por conexina 43 se nitrosilan y esta modificación covalente se asocia a la apertura de los HCs presentes en la superficie celular y por lo tanto a un aumento de la muerte celular⁸. En general, es aceptado que los HCs permanecen cerrados la mayor parte del tiempo (baja probabilidad de apertura) y son permeables a iones y moléculas pequeñas incluyendo algunas que juegan un papel importante en la señalización intercelular paracrina, como el calcio, ATP y prostaglandina E2⁹.

La boldina ((S)-(1,10-dimetoxi-2,9 dihidroxiaporfina) es un compuesto extraído del boldo (*Peumus boldus*), árbol endémico de Chile. Las propiedades del boldo pueden resumirse como: estimulante de la digestión, sedante sobre el sistema nervioso, citoprotector y anti-inflamatorio en modelos experimentales¹⁰. En estudios in vitro, la boldina a concentraciones entre 10^{-5} a 10^{-4} M, ha mostrado ejercer un efecto relajante de la musculatura lisa sobre ileum de rata y una pequeña parte es mediada por acción anticolinérgica. Se ha propuesto que este alcaloide bloquea receptores α adrenérgicos y es antagonista de canales de calcio en ratas¹¹. También, presenta buena afinidad por los receptores de dopamina tipo D1 y D2. Resultados preliminares en células HeLa transfectadas con conexina43, la principal conexina del miocardio, revelan que boldina y glaucina-un derivado de la boldina- actúan como inhibidores de HCs y no afectan el estado funcional de los CUH¹².

A la fecha no existen antecedentes en la literatura respecto de los efectos de la boldina en la función ventricular,



remodelamiento miocárdico ni muerte celular en modelos experimentales de isquemia con reperusión miocárdica. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de boldina sobre la apoptosis de cardiomiocitos de ratas sometidas a isquemia con reperusión y su efecto en la actividad de MMPs y niveles de mRNA de MCP-1 miocárdico.

Métodos

La presente investigación 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 P. U. Católica de Chile. Durante el período de estudio, los animales se mantuvieron en el Vivero del Laboratorio de Cardiología Molecular en el Centro de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina y recibieron agua y comida ad libitum en condiciones controladas de luz (12 horas de ciclos de luz/oscuridad), temperatura ambiental de 21°C, humedad ambiental de 50%, ventilación adecuada y libre de ruidos.

1. Modelo experimental.

Se usaron ratas macho Sprague Dawley de 200±10g de peso. La isquemia se indujo por oclusión reversible de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda por 30 minutos y posteriormente la arteria se reperfundió por 24 horas (IR). Las ratas IR fueron randomizadas para recibir 1 minuto antes de la reperusión suero fisiológico o boldina (40 mg/kg peso vía intraventricular) y posteriormente, 30 y 90 min post inicio de la reperusión (75 mg/kg peso, vía gavage)¹³. Como grupo control (Sham), se usaron animales sometidos a operación ficticia y tratados con boldina según el protocolo. Los animales fueron eutanasiados a las 24 horas post inicio de la reperusión.

2. Estudios hemodinámicos y funcionales

La presión arterial sistólica (PAS) se midió por el método pletismográfico en la cola de los animales bajo suave anestesia con éter etílico un vez por semana por investigadores ciegos al tratamiento¹⁴. La función del ventrículo izquierdo se evaluó por ecocardiografía transtorácica bidimensional al término del tratamiento, para lo cual se usó un transductor sectorial electrónico de ultrabanda S12 Philips con rango de frecuencia de operación de 5-12 MHz 2D, doppler color, doppler pulsado y continuo, adaptable al ecocardiógrafo Sonos 5000. Para la evaluación de la función ventricular los animales IR y Sham fueron previamente anestesiados con Ketamina (35mg/Kg peso) y Xilacina (7mg/Kg peso) y su tórax fue rasurado. Se determinó el diámetro de fin diástole (DFDVI) y de sístole (DFSVI)

del ventrículo izquierdo (VI), la fracción de acortamiento del VI (FA) y el grosor de la pared anterior y posterior del VI (GPAVI, GPPVI)¹⁴.

3. Evaluación de la hipertrofia ventricular izquierda.

El grado de hipertrofia cardíaca (HC) se cuantificó por la relación entre la masa ventricular (MV) y la masa corporal (MC, MV/ 100 g PC)¹⁴.

4. Determinación de apoptosis por ensayo TUNEL (terminal transferase-mediated dUTP nick labeling)

Para la identificación de células apoptóticas presentes en el miocardio, cortes histológicos embebidos en parafina de 5 µm de grosor, se tiñeron mediante la técnica TUNEL¹⁵, utilizando para ello un kit comercial (In Situ Cell Death Detection Kit, POD, Roche). El procedimiento se aplicó de acuerdo a las recomendaciones del fabricante con un tiempo de incubación de 60 minutos a 37°C para la reacción de la transferasa y pretratando las muestras por calentamiento en horno de microondas por 5 minutos con citrato de sodio 0,1 M. Los cortes se contratiñeron con hematoxilina. La conversión de la señal se realizó con peroxidasa de rábano y diaminobenzidina para luego tomar microfotografías en microscopio de luz a un aumento 20X (Eclipse E-800, Nikon) y cámara digital (Coolpix 4500, Nikon) a 0,05 mm²/campo de visión¹⁶.

Para cada corte se analizaron 16 campos de visión consistentes a lo largo de la circunferencia del miocardio. En cada campo se contó el número de núcleos marcados positivamente (TUNEL(+)) diferenciando aquellos núcleos ubicados claramente en el centro del citoplasma de un cardiomiocito. También se determinó el número total de núcleos de cardiomiocitos visibles para calcular el porcentaje de cardiomiocitos TUNEL(+) por campo de visión. Los núcleos fueron considerados como cardiomiocitos cada vez que estos estaban situados en el centro de una célula de citoplasma grande con morfología característica de cardiomiocito en corte transversal y límites nítidos. El procedimiento fue realizado por un observador ciego a la intervención.

5. Niveles de de mRNA de la proteína quimioatractante de macrófagos tipo 1 (MCP-1) de ventrículo izquierdo

Se siguió el procedimiento descrito por Ocaranza et al¹⁴. Brevemente, el RNA total del ápice del VI se aisló por el método del trizol y se cuantificó por espectroscopia a 260nm/280nm. El cDNA se obtuvo por transcripción reversa a partir de 1,5 µg de RNA total tratado con DNAsa. Los ensayos de PCR se realizaron usando los siguientes protocolos de amplificación y secuencias de partidores, 38 ciclos de 1 min a 92°C, 1 min a 53°C, 1 min a 72°C y pos-



teriormente 10 min a 72 °C. Las secuencias nucleotídicas de los partidores sentido y antisentido fueron 5'-CAGG-TCTCTGTACGCTTCT-3' y 5'-GTGCTTCAGGT-GGTTGTGG-3', respectivamente¹⁷. La intensidad de las bandas se cuantificó por densitometría y se normalizó con respecto a la banda 18 S del RNA ribosomal.

6. Evaluación de la actividad de metaloproteínasa (MMP) 2 y 9 por zimografía.

Se utilizó la técnica descrita por Petterson et al.¹⁸, de zimografía en geles de gelatina. Para ello, trozos de VI viable de 100 mg se homogenizaron en tampón de lisis (PBS, 0,5% deoxicolato de sodio, 0,1% SDS, 1 mM ortovanadato de sodio, 1 mM PMSF, 1%M, Nonidet P-40, 1,5 μM aprotinina, 21 μM leupeptina y 14,6 μM pepstatina A) y centrifugados por 10 minutos a 7.000 G a 4°C para separar restos celulares¹⁸. La concentración de proteínas del sobrenadante se midió por el método de Bradford¹⁸. Se utilizaron 100 μg de proteína diluida en amortiguador no reductor SDS 2x (126 mM Tris-HCl, 20% glicerol, 4% SDS, 0,005% azul de bromofenol, pH 6,8). Las muestras se cargaron en geles SDS-PAGE al 8% con 0,1% de gelatina y corridas a 100 mV a temperatura ambiente. Posteriormente, el gel se lavó dos veces con 2,5 % Tritón X-100 durante 30 minutos a temperatura ambiente, e incubado a 37° por 18 horas con 50 mM de HEPES, pH 7,5, 0,2 M NaCl, 5 mM CaCl y 20 μmol/L de ZnCl. Finalmente los geles se tiñeron con azul de coomassie (0,2% azul de coomassie, 10% ácido acético glacial, 50% metanol). La actividad se determinó mediante análisis densitométrico mediante un scanner Hewlett-Packard y el software image-j de análisis densitométrico.

7. Análisis estadístico y presentación de resultados

Las comparaciones se realizaron utilizando el test no paramétrico Mann-Whitney. Las diferencias significativas se consideraron con valor $p < 0,05$ (con 2 colas de 0,025 cada una). Los resultados se expresaron como promedio \pm SEM.

Resultados

1 Parámetros morfométricos y hemodinámicas y función ventricular izquierda.

La tabla 1 muestra los parámetros hemodinámicos, destacando que a las dosis de boldina usadas sólo se observó una disminución significativa de la presión arterial sistólica en las ratas IR+boldina respecto a ratas con Sham+Boldina y ratas IR (78 ± 4 vs 95 ± 4 y 97 ± 4 , $p=0,006$, respectivamente). No se encontraron diferencias

en la masa corporal (MC) ni masa cardíaca relativa (MCR, mg de corazón/masa corporal), como tampoco se produjo edema pulmonar ya que no se observaron cambios en la masa pulmonar relativa (MPR).

Las variables ecocardiográficas evaluadas se muestran en la tabla 2. A las 24 horas post cirugía no se observaron diferencias entre los grupos experimentales.

Tabla 1: Efecto de la administración de boldina en los parámetros hemodinámicos en la isquemia-reperusión experimental.

	Sham+boldina	IR	IR+boldina
N	8	10	10
MC (g)	190 \pm 4	201 \pm 3	198 \pm 4
PAS (mmHg)	95 \pm 4*	97 \pm 4*	78 \pm 4
MCR	412 \pm 19	423 \pm 13	423 \pm 14
MPR	816 \pm 65	607 \pm 64	616 \pm 96

Los valores representan promedio \pm SEM. Abreviaciones: IR: isquemia reperusión; MC: masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; MCR: masa cardíaca relativa (mg corazón*100/MC), MPR: masa pulmonar relativa (mg pulmón*100/MC). * $p=0,006$ vs IR+boldina.

Tabla 2: Efecto de la administración de boldina en los parámetros ecocardiográficos en la isquemia-reperusión experimental.

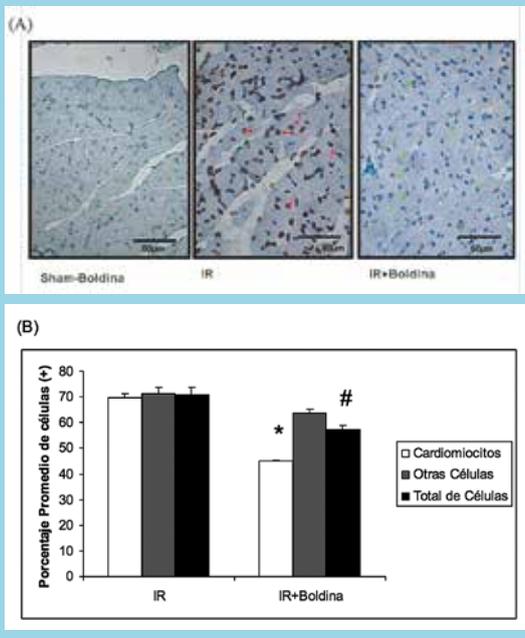
	IR	IR+boldina
N	10	10
DFDVI (mm)	7,43 \pm 0,16	6,98 \pm 0,32
DfSDVI (mm)	5,38 \pm 0,44	5,21 \pm 0,49
AFDVI (mm ²)	4,12 \pm 0,16	4,18 \pm 0,29
AfSDVI (mm ²)	2,11 \pm 0,29	2,22 \pm 0,30
AFS/AFD	0,49 \pm 0,06	0,47 \pm 0,06
DPPVI (mm)	1,29 \pm 0,02	1,23 \pm 0,04
DPAVI (mm)	1,13 \pm 0,08	1,13 \pm 0,07

Valores representan promedio \pm SEM. Abreviaciones: DFDVI: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo; DfSDVI: diámetro de fin de sístole del VI; AFDVI: área de fin de diástole del VI; AfSDVI: área de fin de sístole del VI; DPP: diámetro de la pared posterior del VI; DPAVI: diámetro de la pared anterior del VI.

2. Apoptosis

La administración temprana de boldina al inicio de la isquemia y durante la reperusión disminuyó la apoptosis de los cardiomiocitos en un 35% y un 19,7% en las células totales positivas para la reacción de TUNEL, respecto al grupo IR sin tratamiento. Las células no cardiomiocíticas positivas para TUNEL no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos experimentales (figura 1A y 1B).

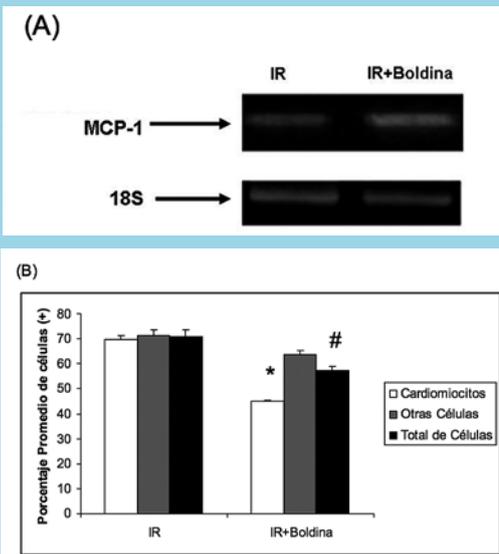
Figura 1: Detección de células apoptóticas por ensayo TUNEL medidas 24 horas después de la isquemia en los grupos experimentales.



A) Imágenes obtenidas de una rata con IR y una IR+boldina. Flechas rojas: células TUNEL(+) con morfología de cardiomiocito. Flechas verdes núcleos de cardiomiocitos negativos a TUNEL. B) Porcentaje promedio de núcleos de positivos a TUNEL. N=5 por grupo, * $p < 0,0001$ vs IR, # $p = 0,03$ respecto a IR.

de MMPs de matriz extracelular, se realizó un ensayo de zimografía¹⁸. La figura 3A representa los resultados de las zimografías de las ratas IR vs IR+B. No se encontraron diferencias significativas en las actividades de MMP-2 y MMP-9 ($p=0,755$ y $p=0,662$ respectivamente), en los grupos experimentales evaluados (figura 3B).

Figura 2: Efecto de boldina en los niveles de mRNA de MCP-1 en ventrículo izquierdo alejado de la isquemia.



A) RT-PCR de MCP-1, B) Niveles de MCP-1 expresado en veces respecto a al grupo experimental IR. N=6 por grupo.

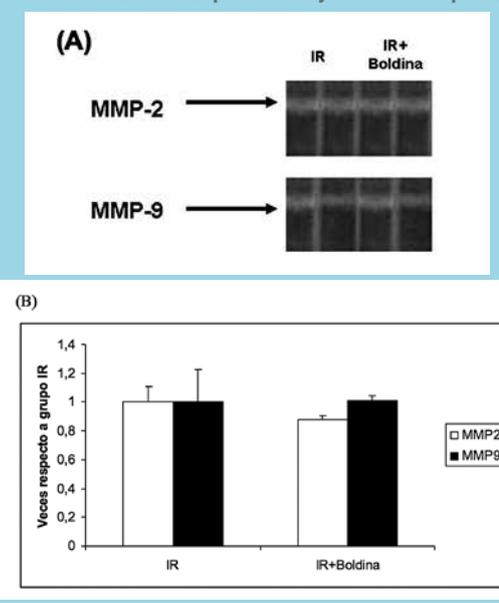
3. Niveles de mRNA de MCP-1

Se utilizó la expresión génica de MCP-1 para ver si es que las diferencias en la apoptosis encontradas por TUNEL podrían ser explicadas o al menos asociadas a una disminución concomitante en la inflamación. El tejido empleado para esto fue miocardio del ápice ventricular debido a que no se dispuso de miocardio de una zona más cercana a la base, que es la zona de donde se obtuvo el tejido para la realización de TUNEL. La figura 2A muestra los resultados del RT-PCR de algunas de las muestras evaluadas. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo IR+boldina vs las ratas con IR, $p=0,24$ (Figura 2B).

4. Actividad de MMP-2 y MMP-9

Las MMP-2 y 9 se asocian a remodelado ventricular post infarto al miocardio. La MMP-9 se activa en etapas tempranas mientras que la MMP-2 se activa en fases tardías post isquemia miocárdica. El aumento en la actividad de MMP-9 post isquemia se ha asociado a apoptosis en el miocardio. Para determinar si la disminución en la apoptosis encontrada en el TUNEL del grupo IR+boldina respecto del grupo IR se asocia a una disminución en la actividad

Figura 3. Efecto de boldina en la actividad de MMP-2 y 9 en el ventrículo izquierdo alejado de la isquemia.



(A) Zimografías de MMPs 2 y 9. (B) Actividad de MMP-2 y MMP-9 expresada en veces respecto a grupo IR. N=8 por grupo.



Discusión

Los principales resultados de este trabajo mostraron que la administración de boldina: 1) disminuyó tempranamente la PAS y la apoptosis de cardiomiocitos y del total de células miocárdicas, post isquemia. 2) El efecto antiapoptótico de boldina no es mediado por la disminución de la expresión del factor proinflamatorio MCP-1 y tampoco, por la disminución en la actividad de MMPs-2 y 9.

El daño miocárdico por IR se caracteriza por la aparición temprana de procesos de necrosis e inflamación, seguida de apoptosis tanto de cardiomiocitos como de otras células del miocardio. Estos procesos tienen tal relevancia que solamente 30-60 minutos de IR compromete el miocardio en una extensión comparable a la observada normalmente luego de 24 horas de oclusión permanente³⁰. Nuestros resultados muestran claramente el aumento significativo de la apoptosis de cardiomiocitos del grupo IR respecto al grupo Sham, producto de la activación de procesos celulares que se gatillan en este tipo de daño.

Entre los mecanismos iniciales de daño por IR se han descrito la acidificación celular durante el período de isquemia que se revierte rápidamente durante la reperusión, llevando a la acumulación de sodio intracelular a través del intercambiador Na-H y Na-HCO₃³¹. El aumento del sodio intracelular lleva a un aumento del flujo de calcio desde el retículo sarcoplásmico hacia el sarcolema mediado por el intercambiador Na-Ca sin posibilidad de reincorporarlo³². Esta sobrecarga de calcio produce un estado de hipercontractibilidad de la fibra miocárdica³³, depleción de ATP³⁴, daño ultraestructural de mitocondrias y aturdimiento miocárdico³⁵. La IR genera aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en la mitocondria, llevando a la apertura de poros mitocondriales permitiendo el paso de las ROS al citoplasma³⁶, generando nuevas ROS vía xantina oxidasa y culminando con la formación del apoptosoma³⁷.

Considerando la relevancia del estrés oxidativo característico de este daño es que se han realizado esfuerzos por identificar sustancias con capacidad de reducir los radicales libres o disminuir su efecto sobre el tejido afectado³. Boldina es una molécula con conocidas propiedades antioxidantes²⁰. Al respecto, se ha descrito en células HeLa transfectadas con conexina⁴³, la principal conexina del miocardio, la boldina actúa inhibiendo los HCs sin afectar el estado funcional de los CUH¹². Además de sus características antioxidantes teóricas derivadas de su estructura molecular, se ha demostrado *in vitro* que boldina tiene un efecto protector ante el daño oxidativo mediado por catecolaminas en mitocondrias de neuronas dopaminérgicas²¹.

Igualmente, en cortes de hipocampo privados de oxígeno y glucosa para simular el daño producido por isquemia, se demostró que boldina aumentó significativamente la viabilidad celular²². También, se ha descrito un efecto protector en hepatocitos aislados sometidos a estrés oxidativo²³. En modelos *in vivo* la boldina disminuyó el daño hepático post exposición a tetracloruro de carbono²³ y a cisplatino²⁴, demostrando esto último un efecto quimioprotector. Además, se ha descrito que boldina reduce significativamente el edema inflamatorio²⁵. Al respecto, en un modelo murino de enfermedad inflamatoria intestinal, el pretratamiento con boldina disminuyó la actividad mieloperoxidasa sugiriendo una menor infiltración de neutrófilos²⁶. En términos de lipoxidación boldina disminuyó las lesiones ateroscleróticas en aorta sin alterar los niveles de LDL, HDL y triglicéridos, lo que sugiere que el efecto observado sería mediado por su efecto antioxidante²⁸. En un modelo murino de diabetes en que se exponen a estreptozotocina (STZ) la cual, por medio de radicales libres mitocondriales, daña las células beta pancreáticas por estrés oxidativo, boldina previno el aumento de la glucosa plasmática y la pérdida de peso generada por la STZ²⁷.

Tanto por experimentos *in vivo* como *in vitro*, boldina ha demostrado propiedades antioxidantes, las cuales estarían dando cuenta de su efecto en la prevención de la apoptosis por IR. Nuestros resultados muestran claramente y por primera vez que boldina disminuyó la apoptosis de los cardiomiocitos, efecto farmacológico que se suma a los descritos en otros tejidos.

Es conocido que durante la isquemia se genera un intenso estímulo para la liberación de óxido nítrico a nivel endotelial con efecto favorable mediado por vasodilatación asociado a un efecto sobre la agregación plaquetaria, adhesión de leucocitos y captación de radicales libres³⁸. Durante la reperusión se genera un medio saturado de ROS que genera peroxinitrito que afecta a distintas sustancias vasoactivas y además activa al sistema inmune a través de un aumento en quimioquinas, citoquinas y moléculas de adhesión. Las MMPs habitualmente se activan por proteólisis del propéptido originalmente sintetizado⁴⁰, no obstante, se ha observado que en condiciones de estrés oxidativo con aumento de peroxinitrito libre se produce una activación directa no proteolítica de la MMP-2 y MMP-9. A su vez, la activación de estas MMPs se ha asociado a liberación de citocromo C, aumento en la actividad de caspasa 3 y de la expresión de la vía Bax teniendo como resultado la apoptosis. Nuestros resultados muestran que el efecto antiapoptótico de la boldina no es mediado por cambios en la actividad de MMPs 2 y 9. Al respecto no se puede descartar que la participación de las MMPs pudiera gati-



llarse en etapas posteriores y no en etapa temprana como la evaluada en este estudio.

El estrés oxidativo y radicales peroxinitrilo aumentan la permeabilidad endotelial, inflamación, producción de citoquinas y quimioatractantes con expresión de "toll like receptors" y activación de la cascada del complemento³⁹. Se ha observado que en el daño por IR, MCP-1 aumenta su expresión. La sobreexpresión de MCP-1 en el miocardio genera infiltración por monocitos/macrófagos y vasculopatía arteriolar trombótica oclusiva, la que a su vez se asocia a isquemia, fibrosis intersticial y dilatación ventricular. Además, MCP-1 induce la expresión de la proteína inducida por MCP (MCPIP) la que a su vez se ha identificado como un nuevo factor de transcripción cuya expresión causa apoptosis. En nuestro modelo experimental y a los tiempos evaluados no se observó la participación de MCP-1 como mediador del efecto de la boldina. Estos resultados pueden ser producto que los cambios en la expresión de genes ocurren tempranamente, es decir antes de las 24 horas, respecto en este caso al cambio en el número de células apoptóticas.

Boldina es un compuesto con efecto descrito en receptores alfa adrenérgicos¹⁹, dopaminérgicos²⁹, canales de calcio¹¹ y receptores colinérgicos¹¹. Además se ha observado un efecto vasodilatador en vasculatura renal¹⁹. Nosotros observamos que en condiciones de IR+Boldina la PAS fue significativamente menor comparado con los grupos Sham+Boldina e IR. Este efecto podría estar en relación con los descritos y/o potenciado por los eventos patoló-

gicos característicos de esta injuria, sin embargo, debe ser considerado en el contexto de una evaluación temprana cuya evolución se desconoce.

Constituyen limitantes de este estudio el esquema de administración de boldina que es nuevo, por lo que se desconoce exactamente a que concentraciones de boldina disponibles en miocardio se logran los efectos observados. No se realizó un estudio de toxicidad, si bien se trabajó con dosis divulgadas en la literatura, la vía de administración intraventricular de boldina es nueva, siendo interesante contar con datos de esta índole. La característica temporal del modelo resulta limitante al intentar explorar posibles mecanismos de acción de boldina que den cuenta de los resultados.

Este es el primer trabajo que muestra un efecto de boldina sobre un modelo de daño miocárdico, siendo relevante tanto por la prevalencia de la enfermedad cardiovascular isquémica, como también por el original efecto de este compuesto. Considerando que boldina es un extracto obtenido desde una especie endémica de Chile, la apertura de cada vez nuevos usos farmacológicos ofrece importantes oportunidades en el desarrollo e implementación de formulaciones que a futuro tengan un rol terapéutico en humanos.

En conclusión Boldina es un compuesto que en las dosis administradas, en modelos tempranos post IR en ratas, tiene un efecto hipotensor y disminuye significativamente la apoptosis de cardiomiocitos, sin alterar la expresión génica de MCP-1 ni la actividad de MMP-2 y MMP-9.

Referencias:

- 1.- KANNEL WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:229-35.
- 2.- DIAZ L, FAJADET J, CASSAGNEAU B, ROBERT G, MARCO J. The short-term results and angiographic predictors of subacute thrombosis in the coronary implantation of the Palmaz-Schatz endoprosthesis. *Rev Esp Cardiol.* 1994;47:747-53.
- 3.- ALTAVILLA D, DEODATO B, CAMPO GM, ARLOTTA M, MIANO M, SQUADRITO G, et al. A novel dual vitamin E-like antioxidant, inhibits activation of nuclear factor-kappaB and reduces the inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000;47:515-528.
- 4.- BALDIA, ABBATE A, BUSSANI R, PATTI G, MELFI R, ANGELINI A, et al. A poptosis and post-infarction left ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34: 165-174.
- 5.- SIWIK DA, PAGANO PJ, COLUCCI WS. Oxidative stress regulates collagen síntesis and matriz metalloproteinase activity in cardiac fibroblast. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 280: C53-C60.
- 6.- FINKEL T. Signal transduction by reactive oxygen species in non-phagocytic cells. *J Leukoc Biol.* 1999; 65: 337-40.
- 7.- RETAMAL MA, CORTES CJ, REUSS L, BENNETT MV, SAEZ JC. S-nitrosylation and permeation through connexin 43 hemichannels in astrocytes: induction by oxidant stress and reversal by reducing agents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 4475-4480.
- 8.- SAEZ JC, RETAMAL MA, BASILIO D, BUKAUSKAS FF, BENNETT MV. Connexin-based gap junction hemichannels: gating mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1711:215-224.
- 9.- KANG JJ, CHENG YW, FU WM. Studies on neuromuscular



- blockade by boldine in the mouse phrenic nerve-diaphragm. *Jpn J Pharmacol.* 1998;76:207-212.
- 10.-IVORRA M, ISSEKUTZ A, CORTIJOJ, MORCILLO E, BLAZQUEZ M, SANZ M, et al. Effect of boldine, secoboldine, and boldine methine on angiotensin II-induced neutrophil recruitment in vivo. *J Leukoc Biol.*2005; 78: 696-704.
- 11.- ARISMENDI M, HA SÁNCHEZ, BK CASSELS, JC SÁEZ. Boldina Bloquea los hemicanales pero no los canales de unión en hendidura en células HeLa transfectadas con conexina. Abstract Reunión Anual de la Sociedad de Fisiología de Chile, 2006.
- 12.- ALMEIDA ER, MELO A, XAVIER H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res.*2000; 14: 99-102.
- 13.- OCARANZA MP, GODOY I, JALIL JE, VARAS M, COLLANTES P, PINTO M, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension.* 2006;48:572-578.
- 14.- SHEU J, CHANG L, CHIANG C, SUN C, CHANG N, YOUSSEF A, et al. Impact of Diabetes on Cardiomyocyte Apoptosis and Connexin43 Gap Junction Integrity. *Int Heart J.* 2007; 48: 233-245.
- 15.- BIALIK S, GEENEN DL, SASSON IE, CHENG R, HORNER JW, EVANS SM, et al. Myocyte apoptosis during acute myocardial infarction in the mouse localizes to hypoxic regions but occurs independently of p53. *J Clin Invest* 1997; 100: 1363-1372.
- 16.- AMMARGUELLAT F, LAROUCHE I, SCHIFFRIN. Myocardial fibrosis in DOCA-Salt hypertensive rats. *Circulation* 2001;103:319-324.
- 17.- PETERSON J, LI H, DILLON L, BRYANT J. Evolution of matrix metalloprotease and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 307-315.
- 18.- ELTZE M, GREBE T, MICHEL M, CZYBORRA P, ULLRICH B. Affinity profile at $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenoceptor subtypes and in vitro cardiovascular actions of (+)-boldine. *Eur J Pharmacol* 2002; 443:151-168.
- 19.- O'BRIEN P, CARRASCO-POZO C, SPEISKY H. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. *Chem Biol Interact.* 2006; 159: 1-17.
- 20.- YOUN Y, KWON O, HAN E, SONG J, SHIN Y, LEE C. Protective effect of boldine on dopamine-induced membrane permeability transition in brain mitochondria and viability loss in PC12 cells. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 63: 495-505.
- 21.- KONRATH E, SANTIN K, NASSIF M, LATINI A, HENRIQUES A, SALBEGO C. Antioxidant and pro-oxidant properties of boldine on hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation in vitro. *Neurotoxicology.* 2008; 29:1136-40.
- 22.- FERNÁNDEZ J, LAGOS P, RIVERA P, ZAMORANO-PONCE E. Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. *Phytother Res* 2009; 23:1024-7.
- 23.- BACKHOUSEN, DELPORTE C, GIVERNAU M, CASSELS BK, VALENZUELA A, SPEISKY H. Anti-inflammatory and antipyretic effects of boldine. *Agents Actions* 1994; 42: 114-117.
- 24.- GOTTELAND M, JIMENEZ I, BRUNSER O, GUZMAN L, ROMERO S, CASSELS BK, et al. Protective effect of boldine in experimental colitis. *Planta Med* 1997; 63: 311-331.
- 25.- JANG YY, SONG JH, SHIN YK, HAN ES, LEE CS. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacol. Res* 2000; 42: 361-371.
- 26.- SANTANAM N, PENUMETCHA M, SPEISKY H, PARTHASARATHY S. A novel alkaloid antioxidant, boldine and synthetic antioxidant, reduced form of RU486, inhibit the oxidation of LDL in vitro and atherosclerosis in vivo in LDLR-/- mice. *Atherosclerosis* 2004; 173: 203-210.
- 27.- ASENCIO M, DELAQUERRIÉRE B, CASSELS BK, SPEISKY H, COMOY E, PROTAIS P. Biochemical and behavioral effects of boldine and glaucine on dopamine systems. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62: 7-13.
- 28.- JENNINGS RB, SOMMERS HM, SMYTH GA, FLACK HA, LINN H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* 1960; 70: 68-78.
- 29.- LEMASTERS JJ, BOND JM, CHACON E, HARPER IS, KAPLAN SH, OHATA H, et al. The pH paradox in ischemiareperfusion injury to cardiac myocytes. *EXS* 1996; 76: 99 -114.
- 30.- TANI M, NEELY JR. Role of intracellular Na in Ca2 overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H-Na and Na-Ca2 exchange. *Circ Res* 1989; 65: 1045-1056.
- 31.- KUSUOKA H, PORTERFIELD JK, WEISMAN HF, WEISFELDT ML, MARBAN E. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca2 activation of contraction as a consequence of reperfusion- induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 1987; 79: 950 -961.
- 32.- THOMPSON-GORMAN SL, ZWEIER JL. Evaluation of the role of xanthine oxidase in myocardial reperfusion injury. *J Biol Chem.* 1990; 265: 6656-6663.
- 33.- RADOMSKI MW, PALMER RM, MONCADA S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet.* 1987; 2: 1057-1058.
- 34.- WANG P, ZWEIER JL. Measurement of nitric oxide and pe-



- roxynitrite generation in the postischemic heart. Evidence for peroxynitrite-mediated reperfusion injury. *J Biol Chem.* 1996; 271: 29223-29230.
- 35.- VIAPPANI S, NICOLESCU AC, HOLT A, SAWICKI G, CRAWFORD BD, LEON H, et al. Activation and modulation of 72 kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione. *Biochem Pharmacol.* 2009; 77: 826 - 834.
- 36.- OKAMOTO T, AKAIKE T, SAWA T, MIYAMOTO Y, VANDER VLIET A, MAEDA H. Activation of matrix metalloproteinases by peroxynitrite-induced protein S-glutathiolation via disulfide S-oxide formation. *J Biol Chem* 2001; 276: 29596 - 29602.
- 37.- OVECHKIN AV, TYAGI N, RODRIGUEZ WE, HAYDEN MR, MOSHAL KS, TYAGI SC. Role of matrix metalloproteinase-9 in endothelial apoptosis in chronic heart failure in mice. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 2398 -2405.
- 38.- MORIMOTO H, HIROSE M, TAKAHASHI M, KAWAGUCHI M, ISE H, KOLATTUKUDY P, et al. MCP-1 induces cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: role of reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 554-562.
- 39.- KOLATTUKUDY PE, QUACH T, BERGESE S, BRECKENRIDGE S, HENSLEY J, ALTSCHULD R, et al. Myocarditis induced by targeted expression of the MCP-1 gene in murine cardiac muscle. *Am J Pathol* 1998; 152: 101-111.
- 40.- ZHOU L, AZFER A, NIU J, GRAHAM S, CHOUDHURY M, ADAMSKI F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces a novel transcription factor that causes cardiac myocyte apoptosis and ventricular dysfunction. *Circ. Res* 2006; 98: 1177-1185.



Strain: Una ventana a la mecánica ventricular.

Manuel Pinto.

Recibido el 1 de julio del 2011 / Aceptado el 3 de julio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 155 - 159

Aspectos Generales

Una de las maravillas de la estructura y función cardíacas, es el acortamiento sistólico de la fibra miocárdica de alrededor de 15%, que se traduce en un engrosamiento radial de la pared de un 40%, y finalmente se expresa en un cambio de volumen de la cavidad ventricular de un 60% en un corazón normal ¹.

Para llegar a esta conclusión han pasado cientos de años de estudio de la anatomía cardíaca, desde Richard Lower en 1670 quien describió la disposición helicoidal de las fibras miocárdicas, hasta Francisco Torrent-Guasp quien, mediante disección roma del corazón, demuestra la existencia de una banda miocárdica única ², en la que confluyen las fibras miocárdicas formando una doble espiral. En el ventrículo izquierdo describe fibras descendentes subendocárdicas y ascendentes subepicárdicas, ambas en un ángulo de aproximadamente 60 grados y perpendicular entre ellas. Entre ambas capas existe una tercera de fibras circunferenciales que por ser perpendiculares al ultrasonido en la visión de cuatro cavidades son visibles en el septum interventricular como una ecodensidad lineal mayor a nivel de su parte media.

En sístole las fibras descendentes y ascendentes se mueven en dirección contraria. Debido a la contracción de las descendentes (y simultáneo estiramiento de las ascendentes), inicialmente en la sístole existe acercamiento de la base del ventrículo hacia el ápex, que realiza un movi-

miento de rotación en sentido anti horario (si se observa al corazón desde la punta) simultáneamente con la rotación horaria de la base (“estruje de la cavidad”). La contracción de las fibras subepicárdicas ascendentes devuelven la base a su posición de reposo, que debido a su mayor radio de movimiento y torque determina la torsión global anti horaria del ventrículo izquierdo y su posterior detorsión, que contribuye a la succión activa de la sangre auricular apenas se abre la válvula mitral ^{3,4}. De ello resulta que la relajación ventricular comienza en sístole con la contracción de las fibras ascendentes.

Strain

(Ver en este número:

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 89-94 y Rev Chil Cardiol 2011; 31: 95-102)

Desde sus inicios la ecocardiografía se ha convertido en una importante herramienta de valoración de la función cardíaca. La ecocardiografía, tiene como fin la valoración cualitativa y cuantitativa de la morfología y la función que pueden alterarse por la enfermedad. La aparición de nuevas modalidades de visualización ecocardiográficas como el Doppler Tisular (DT) y Strain (o deformación) que permiten el estudio de la mecánica miocárdica casi a nivel de las fibras miocárdicas nos ofrece la posibilidad de detectar mejor los mecanismos envueltos, el pronóstico y potencialmente influenciar el tratamiento.

Correspondencia:

Dr. Manuel Pinto Soazo.
Departamento de Cardiología.
Clínica Alemana de Santiago
mpinto@alemana.cl



La introducción del Doppler Tisular⁵ ha permitido obtener información sobre la velocidad y desplazamiento del miocardio a lo largo del ciclo cardíaco, y se ha convertido en una importante ayuda en el estudio de la función diastólica y en la valoración de la sincronía. Tiene algunas limitaciones como la dependencia del ángulo de incidencia del ultrasonido sobre la región en estudio, de las variaciones respiratorias, del efecto de tracción que ejercen los segmentos normales vecinos sobre los adyacentes anormales, y la influencia de la movilidad general del corazón (translación, torsión y rotación). El DT estudia velocidades del miocardio que se acercan o alejan del transductor fundamentalmente longitudinales, que por derivación o integración de éstas nos dan información que permite estimar el desplazamiento segmentario (Tissue Tracking) en milímetros, la sincronía tisular en milisegundos (TSI), el Strain o deformación segmentaria, en porcentaje, y el Strain Rate o velocidad de la deformación (en cm/s). Estas últimas mediciones evitan el efecto de tracción de los segmentos normales sobre anormales. Sin embargo, por su origen Doppler están limitadas a efectuarse sólo en la dirección del ultrasonido, y no nos da información radial, circunferencial ni de la rotación ventricular. Estas mediciones informan lo que sucede en puntos ubicados en la región de interés elegida, que habitualmente están en los segmentos basales, medios y apicales de cada pared ventricular, y que permiten su comparación simultánea.

Un paso importante ha sido la incorporación del Strain no Doppler, también denominado Speckle Tracking (o Strain 2D) basado en la imagen bidimensional habitual y que utiliza las irregularidades acústicas o gránulos blancos y negros de la imagen denominados "speckles" que se observan en el miocardio como resultado de la interacción entre el tejido y el ultrasonido y que cambian de posición en el tiempo. Estos marcadores acústicos son captados y seguidos (tracking) en su desplazamiento en el espacio lo que permite medir la velocidad del tejido, strain y strain rate y nos informa sobre movimiento y deformación tanto global como segmentaria. Durante la contracción, el miocardio se acorta longitudinalmente pero debe engrosarse en el sentido transversal (siguiendo la ley de la conservación de la masa), lo que produce acercamiento o deformación relativa de los speckles en sístole que es lo esperable y normal, y en cuyo caso se establece un valor negativo del strain o porcentaje de proximidad relativa que alcanzan. De esta forma se logra el strain en dirección longitudinal (como en Strain DT) y el radial o transversal, si la imagen se obtiene desde el ápex. Si la imagen la adquirimos desde paraesternal en el eje corto se logra el strain radial y circunferencial (tangencial). Con la adquisi-

ción del eje corto basal y apical del ventrículo izquierdo se obtiene además la rotación apical y basal y su diferencia que es la torsión, lo que completa el estudio de la mecánica ventricular. Además de los strain longitudinal, radial y circunferencial, existen otros tres, los strain de deslizamiento ("shear strain"), que son los circunferencial-longitudinal, circunferencial-radial y longitudinal-radial que por su efecto amplificador explican el engrosamiento radial de la pared de 40% y el 60% de fracción de eyección. El grado de deslizamiento aumenta hacia el subendocardio lo que determina su mayor engrosamiento. El deslizamiento miocárdico en el plano circunferencial-longitudinal durante la eyección resulta en la deformación torsional de ventrículo izquierdo y es de máxima importancia en la mantención de la función sistólica y diastólica, así como de la sincronía⁶.

El Speckle Tracking (Strain 2D), tiene dos variaciones una el Strain bidimensional y la denominada AFI (automatic functional imaging), y es una técnica que ha sido validada para el estudio de la deformación miocárdica mediante sonomicrometría⁷ y resonancia magnética⁸. Se efectúa "off-line" sobre imágenes bidimensionales previamente adquiridas con el "frame rate" adecuado. Para evitar subestimación de mediciones longitudinales y transversales de ventrículo izquierdo debe contener el "verdadero ápex" en las visiones apicales o un eje corto circular desde paraesternal para un estudio correcto de la deformación radial, circunferencial, y de la rotación. En el modo strain bidimensional (desde el ápex o eje corto) se dibuja manualmente el endocardio ventricular o bien se ubican puntos en las bases y el ápex en las tres visiones apicales en el caso del AFI. El equipo procesa esta información y origina un área de interés que abarca el grosor de la pared. En general el strain se mide en el máximo valor obtenido (negativo si el segmento se acorta y positivo si se elonga) lo que habitualmente ocurre en coincidencia con el cierre aórtico. Para el estudio segmentario del ventrículo izquierdo las paredes se dividen automáticamente en segmentos basales, medios y apicales y el equipo da el valor de strain para cada uno de esos segmentos. Es posible desplegar los valores en un mapa polar que da una visión global del strain segmentario y su distribución en el ventrículo (por ejemplo en la distribución anatómica de la arteria descendente anterior), del strain longitudinal máximo en 4, 3 y 2 cavidades apical y el promedio global máximo, que es el valor utilizado habitualmente en los estudios sobre aplicación clínica.

Tanto el Strain DT como el Speckle tracking (Strain 2D) se aplican no sólo al ventrículo izquierdo, sino que también al ventrículo derecho y la aurícula izquierda. Sin



embargo el Strain DT tiene limitaciones en el estudio y resultados del ápex por lo que habitualmente no se utiliza en este segmento, y comparte con el Speckle tracking la posibilidad de ser influenciado por el complejo movimiento tridimensional de las cavidades cardíacas. En la aurícula izquierda pueden haber limitaciones en las mediciones debidas al escaso grosor de sus paredes especialmente del septum interauricular, en la entrada de las venas pulmonares y la orejuela izquierda. La salida de la aorta dificulta las mediciones de la aurícula izquierda en el equivalente a tres cavidades.

Recientemente se ha agregado a los anteriores otro tipo de strain, el Strain Tridimensional (3D) también basado en seguimiento de speckles, que tiene la capacidad de analizar los tres componentes del desplazamiento local, y evitar el efecto de la translación cardíaca pudiendo seguir el movimiento de los speckles en cualquier dirección⁹. Dado lo anterior las mediciones de volúmenes ventriculares con Strain 3D¹⁰ están en cercana concordancia con resonancia magnética y mejores que con Strain 2D. Para el estudio Strain 3D se adquieren imágenes de “volumen completo” desde el apex en la forma de una pirámide en la que está contenido el ventrículo o todo el corazón. Con la tecnología actual la adquisición puede tomar desde un ciclo hasta siete ciclos (sub volúmenes o porciones del volumen completo), que son fusionados en uno sólo por el instrumento. El proceso de las imágenes en estos equipos es también semiautomático, y permite alinearlas y obtener el verdadero apex con el toque de un botón. Colocando un punto en la base del ventrículo y otro en el apex tanto en sístole como en diástole el instrumento detecta los bordes endocárdicos y establece una región de interés que abarca todo el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo. El seguimiento de los speckles en el ciclo cardíaco permite obtener información del movimiento y deformación tanto segmentaria como global y sus valores se despliegan de igual forma que para Strain 2D. Se obtienen el strain longitudinal, radial y circunferencial en forma automática, en el mismo ciclo, al que recientemente se ha agregado el strain de área, que une información de strain longitudinal y circunferencial para describir mejor el comportamiento segmentario del ventrículo.

El principal problema de la técnica es la dependencia en la calidad de la imagen. Como en el caso del Strain 2D es necesario verificar la calidad de la información que da el instrumento y efectuar los ajustes manuales necesarios si no se está conforme. Otra limitación actual es el frame rate que es menor que el del Strain 2D y del Strain DT lo que limita el estudio de eventos que suceden muy rápido. Además, a pesar de ser una técnica validada con sonomi-

cometría en animales¹¹ en este momento no hay un método no invasivo de comparación estándar que permita su validación en el ser humano.

Uso clínico del Strain

La mecánica longitudinal del ventrículo izquierdo depende predominantemente del subendocardio, que es el más vulnerable y sensible a la presencia de enfermedad miocárdica. La función de las capas media y epicárdica puede permanecer relativamente normal inicialmente por lo que el strain circunferencial y la torsión pueden mantenerse iguales o incluso tener un comportamiento exagerado compensatorio para mantener la función sistólica. La disminución de la distensibilidad ventricular produce alteración de la relajación longitudinal y progresivo retardo de la detorsión que altera la función diastólica y eleva las presiones de llenado en una fase en que la fracción de eyección se mantiene aún normal. Por otro lado, el compromiso transmural agudo o progresivo lleva a una disfunción subepicárdica y de la capa media con deterioro de la mecánica circunferencial, de la torsión, y de la fracción de eyección.

Por lo tanto, la detección de alteración de la mecánica longitudinal exclusiva puede ser suficiente para identificar precozmente la presencia de enfermedad miocárdica. El análisis del strain radial, circunferencial y de la mecánica torsional nos permite caracterizar el compromiso transmural lo que arroja evidencias sobre el mecanismo de la disfunción. Por ejemplo, en la pericarditis constrictiva que produce tracción del subepicardio se compromete la mecánica circunferencial y la torsión. En el caso de la radioterapia el efecto ocurre no sólo en el pericardio sino que alcanza al subendocardio por lo que ocurre atenuación de la función circunferencial y longitudinal.

En la enfermedad coronaria es el subendocardio el área más vulnerable a la isquemia por lo que es la disminución del strain longitudinal el que manifiesta este hecho aun cuando el engrosamiento de la pared parezca visualmente normal¹². En el infarto del miocardio de pequeña extensión, tanto el strain DT como el 2D muestran disminución longitudinal y radial segmentaria de su valor, sin compromiso circunferencial ni de la rotación. Si es de mayor extensión y transmural disminuye también el strain circunferencial. Además, con esta técnica es posible detectar la viabilidad miocárdica en territorios infartados. Dado que en el desarrollo de isquemia se aprecia reducción del strain longitudinal máximo, del circunferencial y también del radial, tiene también un papel en la cuantificación ecocardiográfica en estrés con dobutamina³.



Una frecuente aplicación es la hipertrofia ventricular izquierda en la que se ha usado para detectar cambios subclínicos del miocardio y para diferenciar sus diferentes variedades.

La hipertrofia fisiológica del deportista se caracteriza en general por aumento significativo de todos los strain.

En la cardiopatía hipertensiva el strain 2D longitudinal esta disminuido, mientras el radial y circunferencial están preservados. La torsión no cambia pero la detorsión puede estar disminuida y retardada ¹⁴.

La miocardiopatía hipertrófica, caracterizada por el desorden miofibrilar, muestra disminución del strain DT y 2D longitudinal. Dependiendo de la ubicación y cuantía de la fibrosis puede haber compensación variable del strain circunferencial a la reducción longitudinal del strain. La detorsión apical en estos casos está significativamente disminuida

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por reducción de todos los tipos de strain.

En la Insuficiencia Cardíaca diastólica se observa disminución del strain longitudinal global, con variaciones en el strain radial y circunferencial, y con la progresión del proceso a disfunción sistólica se produce reducción tanto de la torsión máxima de ventrículo izquierdo como de la detorsión que se correlacionan con el grado de disfunción sistólica y diastólica. Esto apoya a la hipótesis que señala que la insuficiencia cardíaca es un mismo proceso que se desarrolla en el tiempo ¹⁵. Por otro lado, un strain longitudinal global muy deprimido en pacientes con disfunción ventricular izquierda permitiría una mejor estratificación de riesgo que la fracción de eyección ¹⁶.

En la terapia de resincronización (TRV), si bien hasta el momento no existe un índice ecocardiográfico recomendado para indicarla, existe interés en el uso del strain 2D en el estudio de la sincronía ya que ha permitido valorar los componentes del movimiento radial, circunferencial y longitudinal para predecir la respuesta a la TRV, sien-

do la medición radial y longitudinal en conjunto las más exactas ¹⁷. Los respondedores en general muestran una significativa mejoría de los strain con la remodelación reversa del ventrículo izquierdo. Sin embargo, aún no hay consenso sobre cómo estos índices de mecánica ventricular deben aplicarse en pacientes que requieren TRV.

Las características del Strain y del Strain rate permiten detectar el compromiso subclínico de la función ventricular en diversas patologías como en la diabetes en la que es posible detectar reducciones del strain longitudinal y exageración de la torsión ventricular como respuesta compensadora antes que se haga evidente cualquier otro signo de compromiso ecocardiográfico .

En la cardiotoxicidad por quimioterápicos como trastuzumab y antraciclinas ¹⁸ se puede detectar daño subclínico en pacientes con fracción de eyección normal y podría ayudar a decidir la suspensión eventual del tratamiento

Conclusión

En suma, Strain es una técnica recientemente incorporada al estudio de la función ventricular y su mecánica, que tiene particularidades que la hacen atractiva en muchos ámbitos de la patología cardíaca, pero que aún requiere de mayor experiencia en su aplicación clínica. Existe evidencia actual, sin embargo que indica que el estudio de la deformación con Strain DT o Speckle tracking da información adicional que no se obtiene con otras técnicas. Para el ecocardiografista representa un reto pues su uso implica incorporar conceptos nuevos, integrar nuevas técnicas a su esquema de trabajo y en este momento dedicar tiempo extra al estudio ecocardiográfico habitual. Este reto debe ser asumido por los ecocardiografistas, quienes además debemos integrar los datos de los diferentes tipos de strain obtenidos, en el informe que se entrega al paciente y a su médico, para que este pueda incrementar la información no sólo diagnóstica, sino pronóstica y probablemente influir en la conducta terapéutica.



Referencias:

1. COVELL JW. Tissue structure and ventricular wall mechanics. *Circulation*. 2008; 118:699
2. BALLESTER M, FERREIRA A, CARRERAS F. The Myocardial Band. *Heart Failure Clin*. 2008;4:261–272
3. TORRENT-GUASP F. La mecánica agonista–antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1091–102
4. SENGUPTA PP, TAJIK AJ, CHANDRASEKARAN K, KHANDHERIA BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 366-76
5. SUTHERLAND GR, HATLE L, CLAUS P, D'HOOGHE J, BIJNENS BH. Doppler Myocardial Imaging. A textbook. Hasselt, Belgium: BSWK; 2006.
6. GEYER H, CARACCILO G, ABE H, WILANSKY S, CARRERJ S, GENTILE F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351-69
7. PIRAT B, KHOURY DS, HARTLEY CJ, TILLER L, RAO L, SCHULZ DG, et al. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:651-9.
8. AMUNDSEN BH, HELLE-VALLE T, EDVARSDEN T, TORP H, CROSBY J, LYSEGGEN E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.
9. MAFFESSANTI F, NESSER HJ, WEINERT L, STERINGER-MASCHERBAUER R, NIEL J, GORISSEN W, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1755-62.
10. NESSER HJ, MOR-AVI V, GORISSEN W, WEINERT L, STERINGER-MASCHERBAUER R, NIEL J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J* 2009;30:1565-73.
11. SEO Y, ISHIZU T, ENOMOTO Y, SUGIMORI H, YAMAMOTO M, MACHINO T, et al. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc. Imaging* 2009;2:451-9. .
12. CHOI JO, CHO SW, SONG YB, CHO SJ, SONG BG, LEE SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:695-701.
13. HANEKOM L, CHO GY, LEANO R, JEFFRIES L, MARWICK TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 2007; 28:1765-72.
14. TAKEUCHI M, BORDEN WB, NAKAI H, NISHIKAGE T, KOKUMAI M, NAGAKURA T, et al. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* 2007; 28:2756-62.
15. BRUTSAERT DL. Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:157-81.
16. MIGNOT A, DONAL E, ZAROUY A, REANT P, SALEM A, HAMON C, et al. A Global Longitudinal Strain as a Major Predictor of Cardiac Events in Patients with Depressed Left Ventricular Function: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiography* 2010;23:1019-24.
17. GORCSAN J 3RD, TANABE M, BLEEKER GB, SUFFOLLETTO MS, THOMAS NC, SABA S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1476-83.
18. JASSAL DS, HAN SY, HANS C, SHARMA A, FANG T, AHMADIE R, et al. Utility of Tissue Doppler and Strain Rate Imaging in the Early Detection of Trastuzumab and Anthracycline Mediated Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:418-424.



El síndrome cardiorenal en insuficiencia cardíaca: Un paradigma en evolución

Shilpa Kshatriya, Hani Kozman, Danish Siddiqui, Luna Bhatta, Kan Liu, Ali Salah, Timothy Ford,
Robert Michiel, Robert Carhart, Daniel Villarreal

Departamento de Medicina Interna y División de Cardiología, SUNY Upstate
Medical University y Veterans Affairs Medical Center, Syracuse, New York.

Recibido el 13 de junio 2011 / Aceptado el 23 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 160 - 167

The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm

Background: Heart failure constitutes a significant source of morbidity and mortality in the United States and its incidence and prevalence continue to grow, increasing its burden on the health care system. Renal dysfunction in patients with heart failure is common and has been associated

with adverse clinical outcomes. This interaction, termed the cardiorenal syndrome, is a complex phenomenon characterized by a pathophysiological disequilibrium between the heart and the kidney, in which malfunction of one organ subsequently promotes the

impairment of the other.

Multiple neuro-humoral mechanisms are involved in this cardiorenal interaction, including the deficiency of and/or resistance to compensatory natriuretic peptides, leading to sodium retention, volume overload and organ remodeling. Management of patients with the cardiorenal syndrome can be challenging and should be individualized. Emerging therapies must address the function of both organs in order to secure better clinical outcomes. To this end, a multidisciplinary approach is recommended to achieve optimal results.

Correspondencia:

Daniel Villarreal, MD, FACC, FAHA, FACC

Division of Cardiology

SUNY Upstate Medical University

750 East Adams Street,

Syracuse, NY, 13210, USA

Teléfono: (315)-464-9578

Fax : (315)- 464-9571

E-mail: villarrd@upstate.edu



Introducción

Aproximadamente 6 millones de Norteamericanos padece de insuficiencia cardíaca y más de 600.000 nuevos casos se diagnostican cada año en EE.UU. Su incidencia se aproxima a 10% en los mayores de 65 años y da cuenta de más de 1 millón de hospitalizaciones y 3 millones de consultas médicas por año¹. Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca presentan 6 a 9 veces más muerte súbita que la población general. Uno de cada 8 fallecidos tiene mencionado el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en su certificado de defunción y su número supera los 300 mil al año¹. Los costos directos e indirectos de esta epidemia de insuficiencia cardíaca en los EE.UU., para el año 2009, fueron entre \$35 a \$40 billones de dólares y se anticipa que esta cifra seguirá en aumento durante la próxima década¹. Las estadísticas mundiales son similares, con una estimación de 5,7 millones de personas diagnosticadas con insuficiencia cardíaca cada año². La prevalencia promedio de insuficiencia cardíaca en el mundo es de 2 a 2,5% y supera el 10% en octogenarios³.

La interacción cardiorenal en insuficiencia cardíaca

Ha sido bien establecido que los pacientes con insuficiencia cardíaca asociada con deterioro de la función renal tienen peor pronóstico⁴. Estos pacientes representan un grupo con mayor riesgo potencial que requieren un seguimiento más cercano e intervenciones terapéuticas más focalizadas. Adicionalmente, las medidas terapéuticas que han probado ser beneficiosas en el manejo y pronóstico de la insuficiencia cardíaca, frecuentemente son subutilizadas en este sub grupo de pacientes, los que a menudo son excluidos de los ensayos clínicos. La magnitud del problema ha sido recientemente demostrada en una investigación multicéntrica, que incluye a diversos grupos de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en quienes el deterioro de la función renal, definida como un incremento de la creatinina plasmática $>0,3\text{mg/dl}$, ocurrió en 27% de 1.004 pacientes en los primeros 3 días⁵. Adicionalmente, un estudio de beneficiarios de Medicare con insuficiencia cardíaca, demostró que el compromiso de la función renal

se asoció con estadías más prolongadas, mayores costos de hospitalización y mayores probabilidades de reintegro⁶.

La magnitud de la desregulación cardiorenal en insuficiencia cardíaca fue recientemente re-examinada en un meta-análisis por Smith et al⁷. En 16 estudios de gran calidad, realizado en 80.098 pacientes con insuficiencia cardíaca, se demostró una prevalencia de un 63% de insuficiencia renal de cualquier grado. El punto final primario fue la mortalidad por cualquier causa, la que estaba significativamente aumentada en presencia de mayor compromiso renal. El punto final secundario, muerte u hospitalización por falla cardíaca, también fue mayor en estos pacientes⁷. En los pacientes asintomáticos (NYHA CF I-II) también se observó un incremento significativo de la mortalidad, cuando existía falla renal moderada o severa y en los pacientes sintomáticos (NYHA CF III-IV) se observó mayor riesgo de mortalidad a cualquier nivel de compromiso de la función renal⁷. Lo anterior establece claramente que la disminución de la función renal se acompaña de mayor mortalidad cardiovascular y complica la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca, poniendo de relieve la importancia de la interacción cardiorenal durante la evolución natural de los pacientes con disfunción cardíaca

El síndrome cardiorenal

Definición

Debido a su complejidad, el síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca ha sido descrito de variadas maneras, incluyendo la presencia de insuficiencia renal, resistencia a los diuréticos o dificultad para manejar las cargas de sodio. Sin embargo, una caracterización más amplia de este síndrome implica el desequilibrio fisiopatológico entre el riñón y el corazón, en el cual la disfunción de uno promueve la disfunción del otro. Este concepto se aplica tanto para la disfunción cardíaca sistólica como la diastólica⁸. Los factores de riesgo para este fenómeno incluyen la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal crónica⁵.



Fisiopatología

La característica principal de este síndrome es una disminución de la función cardíaca seguida de una disminución de la perfusión y la función renal. Al contrario, *Sensu*, también se ha comenzado a reconocer que la falla renal primaria puede contribuir a una disfunción cardíaca progresiva⁹. Basado en estas consideraciones, Ronco et al., han sugerido una clasificación del síndrome cardiorenal en 5 tipos, en los que se reconoce mecanismos fisiopatológicos potencialmente diferentes⁹.

Tipo 1- Insuficiencia cardíaca aguda que lleva a insuficiencia renal aguda

Tipo 2- Insuficiencia cardíaca crónica que causa insuficiencia renal crónica

Tipo 3- Falla renal aguda primaria que lleva a una disfunción cardíaca aguda

Tipo 4- Insuficiencia renal crónica que promueva insuficiencia cardíaca crónica

Tipo 5- Falla cardíaca y renal combinada secundaria a una enfermedad sistémica aguda o crónica

Como se sugiere en esta clasificación, la disfunción cardiorenal es habitualmente secundaria a múltiples factores que actúan simultáneamente. Estos incluyen las alteraciones hemodinámicas que se acompañan de elevación de las presiones de llenado del corazón y congestión venosa renal^{10,11}, lo que produce una disminución de la gradiente de presión arteriovenosa del riñón, así como una disminución de la presión arterial media y de la presión de perfusión renal, todo lo cual tiende a reducir la filtración glomerular. Concomitantemente se presenta la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema simpático, aumentando la liberación de hormona antidiurética, de endotelina, de citocinas y varios otros mediadores inflamatorios y vasoactivos, lo que se acompaña de una importante retención de sodio y agua, sobrecarga de volumen y remodelamiento cardiovascular y renal adverso. Bajo estas circunstancias, otro importante mecanismo que contribuye a la disfunción cardiorenal en la insuficiencia cardíaca es el déficit de producción compensatoria de péptidos natriuréticos y/o resistencia de su efecto sobre el riñón.^{12,13}

Mecanismos cardiorenales compensatorios en insuficiencia cardíaca

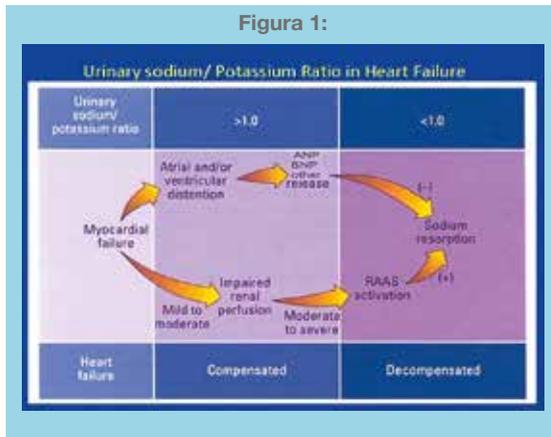
Péptidos Cardíacos Natriuréticos

Los péptidos natriuréticos circulantes, incluidos el péptido natriurético auricular (ANP, por su sigla en inglés) y el péptido natriurético cerebral, (BNP, por su sigla en inglés) mejoran la natriuresis y la diuresis, promueven la vasodilatación y pueden atenuar el sistema RAA^{14,15}. Estos péptidos son secretados por las aurículas y los ventrículos en respuesta al aumento de la presión intracavitaria y la distensión de las paredes. Como se puede ver en la Figura 1, en la etapa inicial de la disfunción cardíaca, con moderado compromiso de la presión de perfusión renal, la activación y los efectos renales de estos péptidos puede ayudar a mantener el balance de sodio y agua, colaborando a mantener la insuficiencia cardíaca en fase compensada¹⁶. En este sentido, información reciente indica que los péptidos natriuréticos pueden inhibir la reabsorción de agua y sodio por el intestino en la insuficiencia cardíaca, transformándose en un mecanismo compensatorio adicional que contribuye a restablecer la homeostasis hidroelectrolítica¹⁷.

Sin embargo, al progresar el deterioro de la función cardíaca y haber mayor compromiso de la presión de perfusión renal, los efectos benéficos de los péptidos natriuréticos se atenúan o desaparecen, lo que resulta en una mayor retención de sodio y aumento de la volemia, lo que lleva a un estado de insuficiencia cardíaca descompensada. Los mecanismos que contribuyen a este fenómeno incluyen una disminución relativa de la secreción dichos péptidos natriuréticos^{12,13}, una mayor resistencia renal a su efecto, secundaria a la gran hiperactividad del SRAA y del sistema simpático, al efecto aumentado de la Endopeptidasa Neutra EC^{3,4,24,11}, que degrada estos péptidos¹⁸, a la modulación negativa de los receptores NPR-A y la disminución de la presión de perfusión y del flujo arterial renal. En este sentido, dada su relevancia clínica, es importante hacer notar que el bloqueo efectivo del SRAA puede restablecer el efecto de los péptidos natriuréticos, como lo sugieren estudios en modelos animales de insuficiencia cardíaca, en los cuales la inhibición de la enzima de conversión de angiotensina con Captopril, mejora la natriuresis y la diuresis inducida por la infusión de ANP exógeno¹⁹ (figura 2).



Figura 1:



En la insuficiencia cardíaca inicial compensada, los péptidos natriuréticos ayudan a mantener el equilibrio sodio/agua, efecto que es atenuado por la importante activación del SRAA, que se observa en estados más avanzados de disfunción cardíaca.

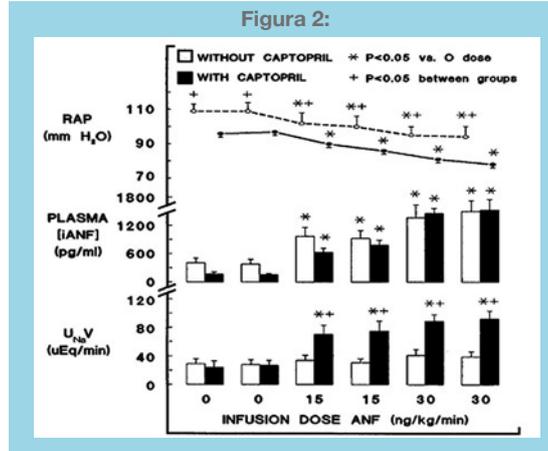
ANP: atrial natriuretic peptide; BNP: brain-type natriuretic peptide; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system.

Reproducido con permiso de Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J of Cardiol* 1993;71:3A-11A.

Marcadores de Injurias Tubular

Dado que el compromiso de la función renal anticipa un pronóstico adverso en los pacientes con insuficiencia cardíaca, los biomarcadores urinarios ofrecen un método rápido y no invasivo para estimar la injuria renal progresiva. La creatinina plasmática es un marcador no confiable, dado su falta de especificidad de daño tubular, así como sus variaciones por edad, sexo, masa corporal y estado nutricional. El rol de biomarcadores urinarios, tales como lipocalina neutrófila asociada a gelatinasa (NGAL), molécula de injuria renal 1 (KIM-1), N-acetyl-D-glucosaminidasa, interleukina-18 y cistatina C, están siendo investigadas en cuanto sus perspectivas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas²⁰. El aumento de los niveles de NGAL es demostrativo de daño renal agudo, 24 a 72 horas antes de que se produzca elevaciones significativas de la creatinina y se las considera de valor pronóstico en la supervivencia de estos pacientes. En un reciente meta-análisis el incremento de NGAL identificó un 40% más de casos de insuficiencia cardíaca asociada con daño renal y se asoció con estadías hospitalarias más prolongadas, necesidad de terapias de reemplazo renal y mayor mortalidad, comparado con sujetos controles²¹.

Figura 2:



En un modelo experimental de insuficiencia cardíaca de perros con fistula arteriovenosa, se observa que la falta de respuesta al ANP sintético, fue revertida con uso crónica de IECA.

RAP, presión de aurícula derecha; ANF, factor natriurético auricular; UNaV, excreción urinaria de sodio.

Reproducido con permiso de Villarreal D, Freeman RH, and Johnson RA. Captopril enhances renal responsiveness to ANF in dogs with compensated high-output failure. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 1992; 262: R509-R516

Aproximación terapéutica al síndrome cardiorenal en insuficiencia cardíaca

Se han sugerido numerosas pautas para el manejo óptimo del síndrome cardiorenal²². Debe reconocerse que estos pacientes tienen mal pronóstico y que es imperativo un cuidadoso monitoreo cardíaco, hemodinámico y renal. Con este propósito, se recomiendan las siguientes medidas:

1. Optimización del tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca
2. Determinación del equilibrio hidrosalino y búsqueda de la euvolemia, así como de una hemodinamia sistémica y renal adecuada
3. Los medicamentos vasoactivos deben ser ajustados a la perfusión renal
4. Debe corregirse la anemia
5. Debe considerarse el uso de inótrópos y vasopresores por períodos cortos
6. En algunos pacientes puede ser necesario el uso de catéteres en arteria pulmonar para monitorear la hemodinámica y el balance hídrico.
7. Debe evitarse el uso de antiinflamatorios no esteroideos



8. Puede utilizarse ultrafiltración en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria
9. Debe considerarse el trasplante cardíaco o renal o el uso de asistencia ventricular en los casos que no respondan al tratamiento, y ameriten estas conductas excepcionales.

El concepto de resistencia diurética

Un importante mecanismo que participa en la falta de respuesta terapéutica en los pacientes con disfunción cardiorenal, es la resistencia a los diuréticos, fenómeno de ocurrencia común, que ha sido definida como persistencia de congestión pulmonar, a pesar del uso de altas dosis de furosemida o de una combinación de diuréticos. Múltiples factores pueden ser responsables de esta situación, entre los que se incluyen dosis subóptimas de diuréticos, ingesta de sodio aumentada, retardo en la absorción intestinal de diuréticos orales, uso de AINE, disminución de secreción tubular de los diuréticos y mala perfusión renal²³. Adicionalmente, la administración crónica de diuréticos ha sido asociada con la hipertrofia del nefrón distal, con un aumento de la absorción de sodio, después de pérdida de volumen²⁴.

Adicionalmente los diuréticos estimulan indirectamente la liberación de adenosina desde la mácula densa, contribuyendo a disminuir la filtración glomerular. Las medidas terapéuticas potenciales para revertir la resistencia diurética incluyen el uso combinado de diuréticos (diuréticos de asa y diuréticos que inhiben la absorción de sodio en el túbulo distal, como las tiazidas) y el uso de nuevos diuréticos de asa, como la torasemida, que tiene un mejor perfil farmacocinético, con mayor biodisponibilidad comparada con la furosemida²⁵. En ausencia de una disfunción renal importante (creatinina sérica <2,5 mg/dl), adicionar espironolactona puede ser de utilidad.

Medidas terapéuticas emergentes para el tratamiento del síndrome cardiorenal

Resurgimiento potencial de los péptidos natriuréticos.

Un meta-análisis de ensayos recientes sobre el tratamiento de insuficiencia cardíaca, utilizando diferentes dosis de nesiritide (BNP sintético) con infusiones de hasta 0,06 ug/kg/min y duración de entre 24 hrs y 12 días, sugiere un

aumento del riesgo de deterioro de la función renal y necesidad de mayores intervenciones médicas²⁶. Sin embargo en este estudio hubo escaso control y ajustes de dosis para diferencias por la presencia de otros factores que pudieran haber influido el desarrollo de disfunción renal y en algunos casos las dosis de nesiritide fueron más altas que las aprobadas por la Food and Drug Administration.

Un mecanismo posiblemente importante en el agravamiento de la función renal que se observa con el uso de dosis altas de nesiritide, se relaciona con una vasodilatación excesiva, que se puede acompañar de hipotensión y menor presión de perfusión renal²⁷. Esta situación podría llevar a una activación del SRAA y del sistema simpático, con reducción potencial de la filtración glomerular y alteración de la relación presión/natriuresis, todo lo cual podría atenuar la acción renal de los péptidos natriuréticos. En este sentido, Riter et al compararon la administración de dosis bajas de nesiritide (0,005 ug/kg/min y 0,0025 ug/kg/min, algunas sin bolos) con la dosis estándar de nesiritide (bolos de 2ug/kg e infusión de 0,01ug/kg/min) y un grupo que no recibió nesiritide²⁸. El grupo con dosis bajas no presentó bajas significativas de la presión arterial sistólica, como se observó en el grupo con dosis estándar. Importanamente, el grupo de dosis bajas de nesiritide mejoró su función renal, lo que no se observó en los grupos con dosis estándar o sin nesiritide. Más aún, el grupo con dosis bajas requirió menores dosis de furosemida para obtener diuresis similares. Estos resultados enfatizan la importancia de mantener una presión de perfusión renal > 70 mmHg para el manejo óptimo del balance de sodio y agua en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En vista de las consideraciones anteriores, está claro que se necesita investigación adicional para establecer los potenciales beneficios terapéuticos de los péptidos natriuréticos sintéticos en el manejo de corto y largo plazo del síndrome cardiorenal, incluyendo las dosis y formas de administración óptimas, sus efectos sobre la hemodinámica renal y sistémica y la función excretoria, así como la definición del grupo de pacientes que pudieran beneficiarse con esta terapia. El ensayo clínico multicéntrico Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND HF), incluyó 7.141 pacientes con insuficiencia cardíaca grave bajo tratamiento convencional, que fueron randomizados a recibir una infusión continua de nesiritide (0,01ug/kg/min) o placebo. Comparado con placebo, nesiritide no se asoció



con una reducción de la mortalidad a 30 días o de re-hospitalización por insuficiencia cardíaca. Neseritide mejoró la disnea a las 6 y 24 hrs, lo que no alcanzó significación estadística. Tampoco se observó mayor incidencia de insuficiencia renal con neseritide, a pesar de mayor hipotensión, comparada con placebo²⁹.

Para evitar los efectos indeseados sobre la hemodinamia renal y sistémica inducidos por el BNP sintético, se ha desarrollado un nuevo péptido natriurético quimérico, el CD-NP, con potencial terapéutico en la insuficiencia cardíaca y el síndrome cardio renal. CD-NP es un péptido creado a partir de la fusión del aminoácido CNP 22 (venodilatador que carece de C-terminal, con escaso efecto diurético y natriurético) con el aminoácido DNP 15 C-terminal (péptido natriurético dendroaspis) originalmente aislado de la serpiente green mamba, con potente efecto diurético y natriurético. En estudios animales, CD-NP ha demostrado producir significativa reducción de la presión de aurícula derecha con mínimo descenso de la presión arterial media³⁰. Asimismo se observa elevación de la filtración glomerular, importante efecto diurético y natriurético y supresión de la actividad de renina plasmática³⁰. Hasta este momento, de acuerdo a los primeros estudios de CD-NP en voluntarios sanos, este péptido quimérico induce natriuresis y diuresis en ausencia de cambios en el clearance de creatinina y con una leve reducción de la presión arterial media. Hubo supresión de los niveles séricos de aldosterona, un efecto que puede ser deseable en condiciones donde el SRAA está sobreactivado³¹. Se esperan varios ensayos clínicos en curso para validar si el CD-NP es una opción efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Antagonistas de la Vasopresina.

En la historia natural de la insuficiencia cardíaca, los niveles de vasopresina pueden elevarse, contribuyendo a la retención hídrica y a la hiponatremia. Investigaciones previas han demostrado que los antagonistas de los receptores de vasopresina, producen aumento de la excreción de agua libre, aumentan la concentración de sodio plasmático y disminuyen la precarga³². Aunque estos agentes mejoran la disnea y disminuyen el edema y el peso corporal, preservando la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca grave descompensada, en ensayos clínicos recientes no se observan beneficios de largo plazo, ni en la mortalidad ni en la tasa de re-hospitalizaciones^{33,34}.

Antagonistas de la Adenosina

En la insuficiencia cardíaca, los niveles de adenosina pueden estar elevados, produciendo una vasoconstricción de la arteriola aferente y disminuyendo la velocidad de filtración glomerular³⁵. Estos efectos pueden antagonizarse por bloqueadores selectivos de los receptores de adenosina 1, lo que puede estimular la excreción de agua y sodio. Sin embargo, estudios pequeños en pacientes con insuficiencia cardíaca parecen demostrar que el uso de antagonistas orales de la adenosina aumenta efectivamente la diuresis y la natriuresis³⁶. Sin embargo, no se han comunicado resultados similares en un ensayo clínico reciente utilizando rolofilina (KW-3902), un antagonista de los receptores de adenosina³⁷.

Ultrafiltración

Esta nueva estrategia de manejo de la insuficiencia cardíaca descompensada grave alivia la congestión y remueve líquidos isotónicos a través de una membrana extracorpórea. El reciente ensayo UNLOAD demostró mayor pérdida de peso entre los pacientes ultrafiltrados, comparado con el grupo control ($5 \pm 3,1$ Kg vs $3,1 \pm 3,5$ Kg; $p=0,001$) junto con un 53% de reducción de riesgo de re-hospitalización por insuficiencia cardíaca a 90 días³⁸. Aún cuando parece razonable utilizar la ultrafiltración para pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada refractaria a terapia medicamentosa, los beneficios en el largo plazo aun no se han establecido⁴⁴. Adicionalmente, un estudio reciente de costo beneficio sugiere que es poco probable que la ultrafiltración disminuya costos, pese a la reducción en el número de re-hospitalizaciones³⁹.

Conclusiones y perspectivas:

El síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca es un fenómeno frecuente, pero aún no bien definido ni reconocido, que se asocia con un peor pronóstico y mayores tasas de re-hospitalización. Un mejor conocimiento de su fisiopatología y evolución natural haría posible un uso más apropiado de las diferentes opciones terapéuticas para cada paciente individual. Considerando que la disfunción renal juega un rol causal en los resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca, la preservación de las variables hemodinámicas y de la función excretora del riñón, podría dilatar la progresión de la insuficiencia cardíaca y posiblemente mejorar su mortalidad. De esta manera, las terapias emer-



gentes para el síndrome cardiorenal pueden ayudar a que la mejoría funcional de ambos órganos colaboren a un mejor pronóstico en este grupo de pacientes. En este momento, una aproximación multidisciplinaria, que incluya aspectos de la medicina preventiva, cardiología, nefrología, medicina intensiva y otras disciplinas de apoyo, parece necesario para obtener los mejores resultados terapéuticos.

Agradecimientos

Los autores agradecen la asistencia técnica de Jeffrey Mon-

talbano.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por el Veteran Affairs Research Program (Merit Review), la American Heart Association, el Joseph C. George Research Award y el Hendricks Research Award.

Nota: la Revista Chilena de Cardiología agradece al Dr José Antonio Rodríguez la traducción de este artículo original.

Referencias:

1. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, DE SIMONE G, FERGUSON T, FLEGAL K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-6.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION: The Global Burden of Disease – 2004 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008.
3. SANDERSON J E, TSE T-F. Heart failure: A global disease requiring a global response. *Heart* 2003; 89: 585-586.
4. MCALISTER FA, EZEKOWITZ J, TONELLI M, ARMSTRONG PW. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004;109:1004-1009.
5. FORMAN DE, BUTLER J, WANG Y, ABRAHAM W, O'CONNOR C, GOTTLIEB SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 61 - 6.
6. KRUMHOLZ HM, CHEN YT, VACCARINO V, WANG Y, RADFORD M, BRADFORD W, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85:1110-3.
7. SMITH GL, LICHTMAN JH, BRACKEN M, SHLIPAK M, PHILLIPS CO, DICAPUA P, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-96.
8. LAZZERI C, VALENTE S, TARQUINI R, GENSINI GF. 2011. Cardiorenal Syndrome Caused by Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Nephrol*. Published online 2011, February 7.
9. RONCO C, HAAPIO M, ANDREW A, ANAVEKAR N, BELLOMO R. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527 - 1539.
10. DAMMAN K, VAN DEURSEN VM, NAVIS G, VOORS AA, VAN VELDHUISEN DJ, HILLEGHE HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:582-588.
11. MULLENS W, ABRAHAMS Z, FRANCIS GS, SOKOS G, TAYLOR DO, STARLING RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009; 53: 589 – 596
12. VILLARREAL D, FREEMAN RH. Contemporary Endocrinology: Natriuretic Peptides in Health and Disease. In: Swanson WK, Levin ER, editors. Natriuretic Peptides and Salt Sensitivity. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 1997; 239-258.
13. VILLARREAL D, FREEMAN, RH, BRANDS MW. DOCA administration and atrial natriuretic factor in dogs with chronic heart failure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 1989; 257: H739-H745.
14. LANG CC, STRUTHERS, AD. Frontiers in Pharmacology & Therapeutics: Atrial Natriuretic Factor. In: Struthers AD, editor. Effects of atrial natriuretic factor on the renin-angiotensin-aldosterone system. Oxford; Blackwell Scientific Publications Ltd; 1990; 115-140.
15. HOLMES SJ, ESPINER EA, RICHARDS AM, YANDLE TG, FRAMPTON C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-6.
16. WEBER KT, VILLARREAL D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J of Cardiol* 1993;71:3A-11A.
17. ADDISU A, GOWER WR, SERRANO M, VILLARREAL D, DIETZ JR. Heart Failure mice exhibit decreased gastric emptying and intestinal absorption. *Exptl Biol Med* (recently submitted).
18. ERDOS EG, SKIDGEL RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J* 1989; 3:145-151.



19. VILLARREAL D, FREEMAN RH, JOHNSON RA. Captopril enhances renal responsiveness to ANF in dogs with compensated high-output failure. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 1992; 262:R509-R516.
20. LISOWSKA-MYJAK, B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010; 29:357-65.
21. HAASE M, DEVARAJAN P, HAASE-FIELITZA, BELLOMOR, CRUZ DN, WAGENER G. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61
22. LIANG KV, WILLIAMS AW, GREENE EL, REDFIELD MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: S75-S88.
23. DE BRUYNE LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J* 2003; 79: 268-271.
24. ELLISON DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991; 114:886-94
25. VARGO DL, KRAMER WG, BLACK PK, SMITH WB, SERPAS T, BRATER DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:601-9.
26. SACKNER-BERNSTEIN JD, SKOPICKI HA, AARONSON KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:1487-91.
27. ABRAHAM WT, LOWES BD, FERGUSON DA, ODOM J, KIM JK, ROBERTSON AD, et al. Systemic hemodynamics, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Failure* 1998; 4: 37-44.
28. RITER HG, REDFIELD MM, BURNETT JC, CHEN HH. Non-hypotensive low-dose nesiritide has differential renal effects compared with standard-dose nesiritide in patients with acute decompensated heart failure and renal dysfunction *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2334-2335.
29. HERNÁNDEZ AF, O'CONNOR CM, STARLING RC, ARMSTRONG PW, DICKSTEIN K, GENNIVOIS D. Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) Presented at the AHA Scientific Sessions 2010, November 14th.
30. LISY O, HUNTLEY BK, MCCORMICK DJ, KURLANSKY PA, BURNETT JC. Design, Synthesis, and Actions of a Novel Chimeric Natriuretic Peptide: CD-NP. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008; 52:60 - 68.
31. LEE CY, CHEN HH, LISY O, SWAN S, CANNON C, LIEU HD, et al. Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide, CD-NP, in a first-in-human clinical trial in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 668-73.
32. YAMAMURA Y, NAKAMURA S, ITOH S, ONOGAWA T, YAMASHITA T, YAMADA Y, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287: 860-867.
33. GHEORGHIAD E M, NIAZI I, OUYANG J, CZERWIEC F, KAMBAYASHI J, ZAMPINO M. Vasopressin V2-Receptor Blockade With Tolvaptan in Patients With Chronic Heart Failure: Results From a Double-Blind, Randomized Trial. *Circulation* 2003; 107:2690-2696.
34. KONSTAM MA, GHEORGHIAD E M, BURNETT JC JR, GRINFELD L, MAGGIONI AP, SWEDBERG K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
35. FUNAYA H, KITAKAZE M, NODE K, MINAMINO T, KOMAMURA K, HORI M. Plasma Adenosine Levels Increase in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1997; 95:1363-1365
36. GOTTLIEB SS, SKETTINO SL, WOLFF A, BECKMAN E, FISHER ML, FREUDENBERGER R, et al. Effects of BG9719 (CVT-124), an A1-Adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2000; 35:56 - 59.
37. CLELAND JG, COLETTA AP, YASSIN A, BUGA L, TORABIA, CLARK AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1214-1219.
38. COSTANZO MR, GUGLIN ME, SALTZBERG MT, JESUP ML, BART BA, TEERLINK JR. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675- 83.
39. BRADLEY SM, LEVY WC, VEENSTRA D, et al. Cost-Consequences of Ultrafiltration for Acute Heart Failure A Decision Model Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2: 566-7.



Manejo de heridas de la aorta torácica. A propósito de un caso.

Christian Espinoza S¹, Juan Cheyre F², Karina Lira R³, Vania Rozas A^a, Pedro Palma V^a, Diego Soto V^a,
Raúl Valdebenito D^a, Hugo González E^b, Hugo Valenzuela⁴, Marcelo Concha⁵

- 1) Servicio Cardiovascular. Instituto Nacional del Tórax
2) Servicio de Cirugía Torácica. Instituto Nacional del Tórax
3) Médico General. Centro de Salud Familiar San Alberto Hurtado
4) Servicio de Cuidados Intensivos. Instituto Nacional del Tórax
5) Servicio de Anestesia. Instituto Nacional del Tórax
a) Internos de Medicina. Universidad de Santiago de Chile.
b) Interno de Medicina. Universidad Católica del Norte.

Recibido el 25 de mayo 2011 / Aceptado el 10 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 168 - 171

Introducción

Los traumatismos torácicos graves (TT), ya sean abiertos o cerrados, pueden ocurrir secundarios a lesiones por arma de fuego, arma blanca, accidentes de tránsito, caídas de altura o compresiones torácicas por aplastamientos, entre otros y se han transformado en una causa importante de morbilidad y mortalidad¹ siendo directamente responsables 20-25% del total de las muertes debidas a traumatismos².

La mayoría de los afectados son personas jóvenes previamente sanas. En Estados Unidos, el 60% de las causas están en relación a accidentes automovilísticos a alta velocidad y el 40% restante está en relación a asaltos o peleas, con heridas penetrantes ya sea por arma blanca o armas de fuego³.

Las estadísticas chilenas muestran una tendencia similar, en donde el traumatismo de tórax constituye la tercera causa de muerte por traumatismo en jóvenes, afectando principalmente a personas menores de 40 años. La mayoría son de tipo cerrado, con una mortalidad general que

ronda el 15 a 21%⁴.

Analizando más específicamente la afección de las estructuras cardiovasculares (corazón y grandes vasos) la causa más frecuente de traumatismo son las heridas por arma blanca, aunque cada vez se ven con más frecuencia las heridas por arma de fuego, lo que indudablemente ensombrece aún más el pronóstico de estas lesiones⁵.

De hecho, se calcula que el 80% de los pacientes con compromiso de estructuras cardiovasculares torácicas, fallece en la escena del accidente o de la agresión, o poco tiempo después^{6,7,8}, y de los pocos pacientes que ingresan vivos a un servicio de urgencias, el 30% fallece en las primeras 6 hrs. debido a la magnitud de las lesiones (disrupción de grandes vasos, lesiones cardíacas o traqueo bronquiales) o a las complicaciones derivadas de éstas u otras lesiones asociadas. Esta gravedad y mal pronóstico pone el sello a este tipo de lesiones, y por esto el manejo de estos pacientes debe ser extremadamente agresivo, siendo necesario para intentar un resultado positivo, realizar una enérgica resucitación hemodinámica y respiratoria, tener un alto grado de sospecha, para detectar tempranamente

Correspondencia:

Dr. Christian Espinoza Silva
Servicio Cardiovascular Instituto Nacional del Tórax.
Infante 717 Providencia Santiago
cardiocirugia@gmail.com

lesiones que pueden pasar desapercibidas en un primer instante y asegurar un diagnóstico y tratamiento del paciente en cuestión de minutos. Una vez, lograda la estabilidad hemodinámica, se pueden tomar las alternativas terapéuticas definitivas más adecuadas.

Caso Clínico

Presentamos un caso clínico, que muestra dos aspectos inusuales. El primero dado por la zona de lesión y las estructuras afectadas y el segundo, que constituye francamente una rareza, la evolución preoperatoria y postoperatoria. Se trata de un hombre de 27 años, sin antecedentes mórbidos que ingresa al servicio de urgencia del Hospital Sótero del Río, con múltiples heridas corto punzantes en antebrazos y tórax. Una de ellas penetró el tórax por la región para vertebral izquierda, en donde se evidencia una herida corto punzante de unos tres a cuatro centímetros. Posterior a la estabilización hemodinámica, se realizaron en este centro una radiografía de tórax, que mostraba un cuerpo extraño con forma de cuchillo en la región pre vertebral izquierda (fig. 1)

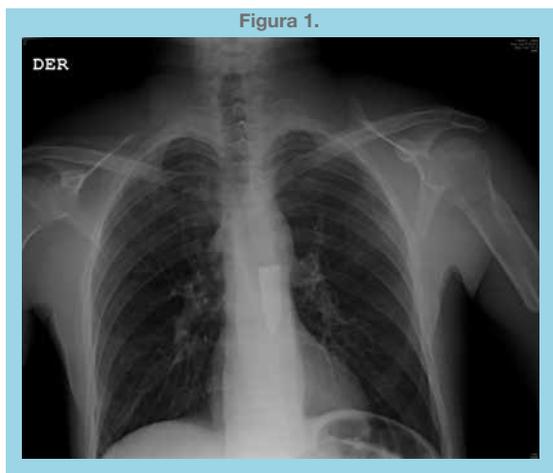


Figura 1.

Radiografía de Tórax en la que se demuestra cuerpo extraño en región prevertebral izquierda, con forma de cuchillo

El estudio se complementó con un Angio TAC de tórax, que mostró similares imágenes, (fig. 2 a y b), demostrándose mediante la reconstrucción tridimensional, el diagnóstico de herida penetrante de la aorta, en donde permanecía la hoja del cuchillo, la que había sido quebrada, por el atacante. Con estos antecedentes se solicitó el traslado al Instituto Nacional del Tórax para manejo quirúrgico especializado. (Fig 3)

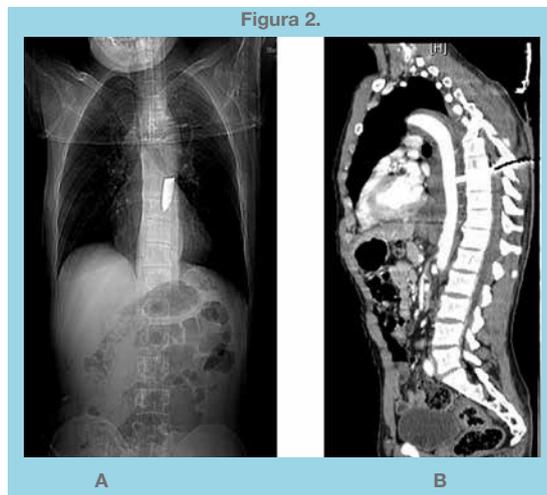


Figura 2.

- a) Imagen frontal del Angio TAC en la que claramente se observa el cuerpo extraño metálico en zona pre vertebral izquierda.
- b) Reconstrucción en 2D que muestra el corte sagital donde se ve el cuerpo extraño penetrando la aorta torácica descendente.



Figura 3.

Imagen lateral de la Reconstrucción 3D del Angio TAC en la que se ve el cuerpo extraño metálico penetrando a la aorta

En nuestra institución, estaba el equipo quirúrgico esperando al paciente, quien fue intervenido inmediatamente realizándose un abordaje por Toracotomía izquierda posterior lateral, con acceso al tórax por 4° y 6° espacios intercostales, lo que permitió una adecuada disección de la aorta proximal y distal a la lesión, con un correcto control vascular. Posteriormente el paciente fue heparinizado y cuando los torniquetes vasculares se cerraron, se retiró la



hoja del cuchillo, traccionándolo desde la espalda, procediendo posteriormente a la sutura directa de la lesión con tres puntos de prolene 4/0 apoyados en Teflón felt.

El paciente evolucionó de muy buena manera, no presentando complicaciones vasculares ni neurológicas, siendo dado de alta al séptimo día de hospitalización.

Discusión

Como hemos citado anteriormente, los traumatismos de tórax constituyen una afección con elevada mortalidad, situación que se ve ampliamente agravada cuando esta lesión compromete alguno de los grandes vasos, siendo prácticamente mortal cuando la lesión traumática, afecta a la aorta.

La presentación clínica y el mecanismo fisiopatológico de estos traumatismos, depende de varios factores, dentro de los cuales podemos mencionar el mecanismo de la lesión, el tamaño de ésta, el número y tipo de las estructuras comprometidas y el tiempo transcurrido desde ocurrida la lesión hasta su atención⁵.

Las lesiones que afectan a la aorta ascendente generalmente son fatales en el sitio del suceso, ya que están asociadas a taponamiento cardíaco, insuficiencia aórtica o a disección de arterias coronarias³. En las heridas por desaceleración con disrupción de la aorta (lo que generalmente ocurre en la unión del arco aórtico y la aorta descendente), la hemorragia puede ser parcialmente contenida por la adventicia y los tejidos adyacentes, lo que puede dar tiempo para tratar este tipo de lesiones⁹ aunque este tipo de afecciones tiene una tasa de mortalidad cercana al 85% de los afectados, de los cuales, la gran mayoría fallece antes de llegar a un servicio hospitalario ya que normalmente están asociadas a lesiones de otros sistemas debido a la alta energía del impacto³.

Las heridas penetrantes corto-punzantes o por arma de fuego, que afectan a la aorta torácica descendente producen un sangramiento activo de difícil control, por lo que tienen una tasa de letalidad del 50% en el sitio del suceso, debido a exanguinación³. Aún cuando las pérdidas sanguíneas sean menores, si llega a comprometer un 40 a 50% de la volemia, puede producirse un paro cardíaco con o sin la presencia concomitante de taponamiento cardíaco⁵.

Por todo lo anterior, los pacientes que logran llegar vivos a un servicio de urgencia constituyen un enorme desafío para el equipo médico tanto por su urgencia, técnica quirúrgica y cuidados intensivos post quirúrgicos^{7,9}

Manejo:

Sólo un pequeño grupo de pacientes con lesiones de la aorta significativa logran llegar con vida a un establecimiento hospitalario y resulta casi anecdótico que logren llegar vivos después de pasado un gran número de horas⁹.

El manejo del paciente con traumatismo aórtico dependerá de la estabilidad hemodinámica del mismo⁵. Deben ser enérgicamente reanimados y si están muy inestables y con heridas no contenidas, deben ser tratados con una toracotomía de emergencia para el rápido control manual del sangrado^{1,2,10}. Por el contrario, si la ruptura aórtica está contenida y el paciente presenta estabilidad hemodinámica, se verá beneficiado del estudio preoperatorio mediante imagenología, para una correcta ubicación de la lesión⁵. Dentro de los estudios se debe destacar la radiografía de tórax, que por su disponibilidad es el primer tipo de imagen solicitado, ya que nos entrega importante información sobre el compromiso mediastínico (ensanchamiento), compromiso de la cavidad torácica, evidenciando hemotórax o neumotórax, desviación del árbol traqueal, compromiso de estructuras óseas, etc¹¹.

Otro examen de alta utilidad, es la ecocardiografía, que nos permite una correcta evaluación de las estructuras cardíacas, siendo un examen ampliamente disponible y de fácil transporte, pudiéndose así, estudiar al paciente al costado de su cama, situación que toma vital importancia cuando el afectado está con un compromiso hemodinámico grave².

La tomografía de tórax con medio de contraste y la utilización de modernas técnicas de reconstrucción, aportan valiosa ayuda, que permite evaluar tejidos blandos, estructuras óseas y órganos de diferentes sistemas². La utilización de contraste endovenoso, permite además evaluar las estructuras vasculares¹¹. Todo lo anterior va a permitir una mejor toma de decisiones: tipo de abordaje, técnica quirúrgica y la posibilidad de trasladar al paciente a un centro de mayor complejidad y con mayor equipamiento, para el tratamiento definitivo de estas lesiones, tal como ocurrió en este caso⁷.

El manejo quirúrgico tradicional de las heridas que comprometen a la aorta descendente, implica una cirugía de gran complejidad técnica y alto riesgo, con una morbimortalidad elevada⁶, que puede traducirse en complicaciones como la paraplejia por isquemia medular, infarto miocárdico, insuficiencia renal aguda y distrés respiratorio, situación que se ha visto mejorada por el advenimiento de las técnicas endovasculares^{8,9}. Sin embargo, este caso tenía la particularidad de que había un cuerpo extraño que



ocupaba parcialmente el lumen de la aorta, tal como se pueden ver en las imágenes y como se comprobó posteriormente en el intraoperatorio, lo que determinaba dos situaciones, uno la imposibilidad de retirar dicho cuerpo (previo al control vascular proximal y distal) ya que esto es lo que mantenía con vida al paciente

y, por otra parte, este mismo cuerpo impedía el manejo endovascular y el paso de la endoprótesis por lo que se debió optar por el manejo quirúrgico clásico, el que permitió afortunadamente realizar un tratamiento efectivo y definitivo con muy buenos resultados y sin complicaciones.

Referencias:

1. BASTOS R, BAISDEN C, HARKER L, CALHOON J. Penetrating Thoracic Trauma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 19-25.
2. SHAHANI R, GALLA JD. Penetrating Chest Trauma. *eMedicine Thoracic Surgery*. Updated Oct 2008.
3. PAONE RF, KIDD JN, DOBRIN DJ, DIDONNA GJ. Traumatic Aortic Incompetence Associated With Transection of the Thoracic Aorta. *Chest* 1996; 109: 1118-19.
4. VALENZUELA MARCIA, CANCINO PATRICIO, CABEZAS FRANCISCO, et al. Experiencia en Traumatismo Torácico. *Hospital Valparaíso. Rev. Ch. Cirugía*. 2003; 55: 449-453.
5. GABRIELLI M, MUÑOZ S, TRONCOSO P, FELMER O, KINAST C, SÁNCHEZ A, et al. Herida Penetrante Cardíaca. *Cuad. Cir.* 2007; 21: 75-83
6. DEMETRIADES D, THEODOROU D, MURRAY J, ASENSIO JA, VELMAHOS G, BELZBERG H, et al. Mortality and Prognostic Factors in Penetrating injuries of the aorta. *J Trauma* 1996; 40: 761-3.
7. HOLMES J, BLOCH R, HALL A, CARTERR Y, KARMY-JONES C. Natural History of Traumatic Rupture of the Toracic Aorta Managed nonoperatively: A Longitudinal Analysis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1149-1154.
8. DI MARCO L, BERGONZINI M, GRILLONE G, DI BARTOLOMEO R. Traumatic Rupture of the Thoracic Aorta: Ten years of delayed management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:880-884.
9. SEPULVEDA N, MERTENS R, VALDES F, KRAMER A, MARINEE L, ZALAQUETT R, et al. Transección Traumática aguda de la aorta torácica: Tratamiento endovascular. *Rev Med Chile* 2003; 131: 309-313.
10. RASHID MA, LUND JT. Trauma to the Heart and Thoracic Aorta: The Copenhagen experience. *Inter CardVasc Thorac Surg* 2003; 2: 53-57.
11. SOTO S, SÁNCHEZ G, BROUSSE J, SÁNCHEZ A. Trauma Cerrado Aorta Torácica. *Cuad. Cir.* 2005; 19:73-78.



Doctor Enrique Gurfinkel

Recibido el 14 de julio 2011 / Aceptado el 21 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 172

Todos quienes tuvimos el honor de conocer al Dr. Enrique Gurfinkel, recibimos con gran consternación e incredulidad la noticia de su prematura partida.

Mucho más allá de sus reconocidos e incuestionables méritos profesionales que lo hacían merecedor de un prestigio y admiración irrefutables entre sus pares, el Dr. Gurfinkel fue largamente más que un Médico, un Investigador o un Docente privilegiado.

No es necesario repetir o recordar su muy extenso curriculum y sus grandes logros, conocidos por todos. Sus características e integridad como persona, le otorgaban cualidades excepcionales, muy difíciles de encontrar en nuestros tiempos. Su sencillez y modestia no se compadecían con su categoría y status profesional.

Su elegancia y distinción, no solo en su vestimenta, sino en su habitual actitud, lo habían parecer una persona de otra época, o un personaje extraído de una película o de una novela, emanando un aura especial.

Promotor de la vida sana y del deporte, nos sorprendía con su vitalidad y energía y sus levantadas a trotar de madrugada, independiente del clima y/o de las actividades científicas que lo precedían o que le esperaban.

Portador de una gran sensibilidad artística y musical, fue siempre un agrado conversar con él o intercambiar opiniones en cualquier ámbito de actualidad, independiente del tema que se quisiera abordar.

Sus inagotables buena disposición y disponibilidad cuando le solicitamos su participación o cuando requerimos su apoyo para nuestras actividades y cursos, terminaban siempre en una favorable e incondicional respuesta, la cual tenía un enorme mérito agregado, especialmente en consideración a la gran cantidad de invitaciones y solicitudes de múltiples lugares que su gran prestigio le hacía recibir.

El acudió en numerosas oportunidades a Chile a diversos eventos, cursos y Congresos organizados por la Sociedad



Chilena de Cardiología y cada una de sus participaciones constituyó siempre un gran e indiscutible aporte.

Fue así como aceptó en tres oportunidades nuestra invitación para ser parte de las Jornadas de Otoño de Cardiología de Concepción. Después de tanto compartir, lo terminamos considerando

uno de nosotros y se generó una amistad que traspasaba el ámbito profesional. Cada vez que nos llegábamos en encontrar con él en algún evento internacional, era como si hubiéramos encontrado un antiguo y gran amigo.

La última vez que nos encontramos fue muy pocos días antes de su partida, en el Congreso Interamericano de Cardiología en Cartagena de Indias, oportunidad en la cual le escuchamos una última conferencia, demostrando incluso hasta ese momento, su gran fuerza y inagotable vocación.

Nunca dejó de sorprendernos con sus originales presentaciones, con el profundo contenido científico que les otorgaba y con su drástica actitud crítica cada vez que un paper, una publicación o un trial a su juicio lo ameritaban. Fue un modelo para nosotros, aprendimos mucho de él y le damos infinitas gracias por ello.

En las últimas Jornadas de Cardiología de Otoño de Concepción, le rendimos un muy sentido, emotivo y sincero homenaje. Todos quienes desconocían la triste noticia, quedaron impactados y no lo podían creer. Muchos de quienes compartimos con él no pudimos evitar emocionarnos. Esa gran emoción impidió que pudieran terminar de decirse todas las cosas de él que se habían programado.

No quisimos guardar un minuto de silencio. Por el contrario, le brindamos un gran ruidoso y cerrado aplauso.

Propusimos crear una Sesión en nuestro curso anual que llevara su nombre. La aprobación fue unánime e incuestionable.

Enrique, era lo mínimo que te merecías.

Dr. Alejandro Dapelo Aste
Presidente Filial Concepción
Sochicar



Concepción celebró primeras 4.000 cirugías cardíacas

Roberto González Lagos

Equipo de Cirugía Cardiorádica, Hospital "Dr. Guillermo Grant Benavente",
Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Recibido el 23 de mayo 2011 / Aceptado el 12 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 173 - 174

Con motivo de este significativo logro para nuestra ciudad y equipo médico, deseamos a través de esta carta compartir con la comunidad quirúrgica, cardiológica y médica en general, nuestra alegría y satisfacción.

En el mes de abril del presente año en el marco de la conmemoración de las primeras 4.000 cirugías cardíacas en Concepción, se realizó un acto de celebración en la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción en que se dictaron tres conferencias: los inicios de la cirugía cardíaca en Concepción; desarrollo de nuevos equipos en cirugía cardíaca; y presente y futuro del equipo cirugía cardíaca, que estuvieron a cargo de los cirujanos Alberto Gyhra S., Manuel José Irrázaval L. y Enrique Seguel S., respectivamente.

La cirugía cardíaca es una especialidad relativamente joven. La primera cirugía con circulación extracorpórea fue realizada en 1953 por el doctor John Gibbon en Filadelfia 1,2. En Chile, la primera cirugía cardíaca de estas características fue en el hospital Luis Calvo Mackenna en 1957, por el equipo del doctor Helmuth Jaeger 3. Eran tiempos difíciles para nuestra especialidad, con resultados no siempre satisfactorios 4-6. Sin embargo, nuestros predecesores supieron perseverar y convencer a su generación de los beneficios para los pacientes.

A Concepción, la cirugía cardíaca llega impulsada por un grupo de pioneros a principio de los años 70, liderada por prestigiosos cirujanos cardiorádicos de la capital de la Región del Bío-bío como los doctores Hernán Gouët, Alberto Gyhra, Claudio Santander y Octavio Enríquez. Como en todas partes, aquí tampoco fue fácil, sin embargo, el convencimiento íntimo de estar haciendo lo correcto, permitió que esos cirujanos impusieran sus ideas y la especialidad se asentara en la ciudad. Desde los primeros años difíciles, en Concepción, en Chile y en el mundo, la cirugía cardíaca como especialidad se ha desarrollado vertiginosamente en sus técnicas y ha ampliado sus campos de acción. Como ejemplo, en los inicios de la cirugía cardíaca en nuestra ciudad se operaba un paciente al año y para este año nuestro objetivo alcanza los 500 pacientes.

Son 37 años de historia y son 4.000 diferentes historias que se han entrelazado al pasar por el pabellón de cardiocirugía. Celebramos un proceso, no siempre fácil; cada avance dado en estos años ha significado una importante dosis de convencimiento, negociación y sacrificio. También celebramos un número, 4.000 pacientes operados habla de un nivel de experiencia acumulada importante. Habla de un manejo colectivo afiatado y de equipos que saben lo que hacen.

Correspondencia:

Dr. Roberto González Lagos
Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción
Janequeo esquina Chacabuco, Concepción, Chile
Fono-Fax: 56-41-2204881
Email: rgonzalezlagos@udec.cl



Actualmente el equipo del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción y del Hospital Clínico Regional “Dr. Guillermo Grant Benavente” de Concepción, está integrado por los cirujanos Aleck Stockins L, jefe del equipo, Emilio Alarcón C, Enrique Seguel S y Roberto González L, por el anestesiista cardiovascular Patricio Cárdenas M. Además, por los perfusionistas Mauricio Bravo, David Bustos y Soledad González.

Pero lo alcanzado no lo han logrado los cirujanos cardioráquicos, anestesiistas cardiovasculares y perfusionistas por sí solos. Operar un paciente significa mover un sistema que lo componen muchos y diferentes estamentos hospitalarios y unidades de apoyo. De hecho, cirugía cardíaca debe ser la especialidad quirúrgica que más apoyo necesita para poder hacer su trabajo bien.

Injustamente nos llevamos las loas nosotros, cuando existen unidades sin cuyo apoyo esta aventura sería impensable.

Tampoco olvidamos que la única razón por la que hacemos lo que hacemos es por una persona que está enferma y a la cual nosotros podemos tratar. El destino ha hecho que nuestras vidas se cruzaran con las de otras 4.000 personas. Influidimos en forma relevante en algún momento de sus vidas, y muchas veces en el último. El esfuerzo no siempre fue suficiente. Sin embargo, nos queda el consuelo que siempre dimos todo lo que podíamos. Por eso, como equipo siempre agradecemos a esas 4.000 personas que, confiando en nosotros, pusieron sus vidas en nuestras manos (y a otras tantas que vendrán).

Referencias

1. GIBBON JH JR. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-85.;
2. GIBBON JH JR. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *JAMA* 1968;206:1983-6.
3. JAEGER H, EIMBCKE F, TABOADA E. Consideraciones clínicas sobre 25 intervenciones intracardiácas a visión directa con circulación extracorpórea. *Rev Med Chile* 1958;86:704.
4. MORÁN S. Historia de la Cirugía Cardíaca. *Rev Chil Cirugía* 1997;49:733-7.
5. ZALAUQUETT R. Y de cómo se llegó finalmente a la cirugía a corazón abierto. Un relato en 2 partes de pioneros, héroes y conquistadores del siglo pasado. Parte II. *Rev Chil Cardiol* 2000;19:119-12.
6. ZALAUQUETT R. Cincuentenario de la máquina corazón-pulmón: Un relato acerca de los pioneros y héroes y de las circunstancias que llevaron al gran invento que permitió el tratamiento y la cura de las enfermedades del corazón. *Rev Med Chile* 2003;131:1337-44.



En el trabajo publicado en la Revista Chilena de Cardiología N°3 de 2010
(Rev Chil Cardiol 2010; 29: 322 – 327):

Hipertensión arterial en población pediátrica, sus efectos en la dispersión de la onda P y el área auricular izquierda, de los autores Elibet Chávez G et al, se detectaron 2 errores, que se corrigen a continuación:

1) Se omitió la primera frase de la introducción. Debe decir:

Introducción:

La forma más común de alteración mantenida del ritmo cardíaco es la FA y se calcula que la paroxística o persistente afecta alrededor de 2,3 millones de personas en Norteamérica.^{1,2} En los últimos años se ha descrito que cambios en la geometría auricular se correlacionan con la presencia de fibrilación auricular paroxística, particularmente en pacientes con hiperten-

sión arterial. Por ejemplo, Ciaroni y cols³, describió que las dimensiones de la aurícula izquierda, se correlacionan con la probabilidad de presentar FA paroxística. Estos cambios en la geometría auricular han llevado a estudiar la onda P en el electrocardiograma de superficie (ECG). De esta manera, algunos autores⁵⁻¹⁰ han postulado que la predisposición de presentar FA paroxística en pacientes con HTA puede determinarse por la dispersión de la onda P. Así, se ha establecido que el riesgo de presentar FA paroxística es mayor cuando la dispersión de la onda P en el ECG es mayor a 46 mseg.^{6,11}.

2) En las referencias, se anotaron correctamente las referencias desde la 1 a la 22, pero se omitieron desde el número 23 a la 30. Debe decir:

Referencias:

23. ZANCHETTI A. Prevalencia de hipertensión de alto y muy alto riesgo en las consultas de atención primaria y unidades de hipertensión en España. 10 ma Reunión Nacional. SEH-LELHA. Barcelona, 15, 16, 17 y 18 de marzo 2005. Disponible en: <http://www.doyma.es/hipertension>
 24. MORENO LA, OLIVERA JF. Obesidad. En Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. <http://www.aeped.es/protocolos>; 2007.
 25. CRUZ F, CASTRO B, HERNÁNDEZ H. Hipertensión Arterial. Ginebra: Unicef ed: Manual de prácticas clínicas para la atención integral a la salud en la infancia; 2006.
 26. EIJSBOUTS SC, MAJIDI M, VAN ZANDVOORT M, ALLESSIE MA. Effects of acute atrial dilation on heterogeneity in conduction in the isolated rabbit heart. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:269 –78.
 27. ANTER E, CALLANS DJ. Pharmacological and Electrical Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm Is Worth the Effort. Circulation. 2009; 120: 1436-43.
 28. LOMBARDI F. Inhibidores ECA y FA. 3er Simposio internacional de fibrilación auricular por internet. [serie en Internet]. Oct 1 – Oct 30, 2009 [citado 8 oct 2009; [aprox. 3p]. Disponible en: <http://www.af-symposium.org>
 29. Hipertensión arterial, arritmias y muerte súbita. [serie en Internet]. 2001 marzo [citado 5 ene 2009; [aprox. 3p]. Disponible en: <http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/sistole238/24-26.pdf>
 30. EDWIN K, GARRISON JC. Renina y angiotensina. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica médica. Vol 2. Traducido de la 9na Ed en inglés. McGraw-Hill. México DF. 1996: 791-93.
- La versión electrónica corregida de este artículo se puede descargar en forma gratuita de la Sociedad Chilena de Cardiología (sochicar.cl)



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 prime-

ro 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 de láser (ej: gráficos) o fotografías en blanco y negro, de 9 x 12 cm (ej: ecografías), entre 300 y 600 píxeles/dpi, 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 Power Point 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.



Guía de exigencias para los manuscritos

(Extractadas de las "instrucciones a los autores")

Debe ser revisada por el autor responsable, marcando su aprobación en cada casillero que corresponda. Los co- autores deben identificarse y firmar la página del reverso. Ambos documentos deben ser entregados junto con el manuscrito.

- 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. El texto está escrito a 1 ½ espacio, en hojas tamaño carta.
- 3. Respeta el límite máximo de longitud permitido por esta Revista: 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. Incluye un resumen de hasta 250 palabras, en castellano y en lo posible, traducido al inglés.
- 5. Las citas bibliográficas se limitan a un máximo de 30 y se presentan con el formato internacional exigido por la revista.
- 6. Incluye como citas bibliográficas sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas pueden incluirse como citas bibliográficas únicamente cuando están publicados en revistas de circulación amplia.
- 7. En "Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas internacionalmente. Para los estudios en humanos, se debe identificar a la institución o el comité de ética que aprobó su protocolo.
- 8. El manuscrito fue organizado de acuerdo a las "Instrucciones a los autores", publicadas en cada revista y se entregan 3 copias de todo el material incluso de las fotografías.
- 9. Las tablas y figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción a imprenta.
- 10. Si se reproducen tablas o figuras tomadas de otras publicaciones, se proporciona autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
- 11. Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas.
- 12. Se indican números telefónicos y de fax del autor que mantendrá contacto con la revista.

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax _____ Correo electrónico _____

En caso de ser aceptada la publicación del manuscrito, no aceptamos que esta información se incluya en él por la (s) siguiente (s) razón (es):



Identificación de la responsabilidad de autoría

Cada co-autor debe firmar esta declaración que se exigirá junto con el manuscrito y la "Guía de exigencias para los manuscritos". Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los co-autores, pueden usarse fotocopias de esta página.

TITULO DEL MANUSCRITO:

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él, y acepto que mi nombre figure en la lista de autores. He revisado su versión final y apruebo su publicación en la Revista de Cardiología.

Como co-autor certifico que este manuscrito no será sometido a publicación en otra revista, nacional o extranjera, en texto idéntico, sin haber obtenido previamente una autorización expresa del Editor de esta Revista

En la columna "Códigos de Participación" anoto las letras del código que designan / identifican mi participación personal en este trabajo, elegidas de la tabla siguiente:

Tabla: Códigos de participación

- | | |
|---|---|
| a. Concepción y diseño del trabajo. | g. Aporte de paciente o material de estudio |
| b. recolección/ Obtención de resultados | h. Obtención de financiamiento |
| c. Análisis e Interpretación de datos. | i. Asesoría estadística |
| d. Redacción de manuscrito. | j. Asesoría técnica o administrativa |
| e. Revisión crítica del manuscrito. | k. Otras contribuciones (definir) |
| f. Aprobación de su versión final. | |

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

Declaración de Conflicto de Intereses:

A contar del número 3 del 2011 todos los autores que publiquen en la Revista Chilena de Cardiología deberán adjuntar el formulario en PDF que se encuentra en el siguiente sitio web: <http://www.icmje.org/>, sobre declaración de Conflicto de Intereses.

Una vez ingresado los datos que ahí se solicitan, dicho documento debe ser enviado al correo electrónico de la Rev Chil Cardiol junto al manuscrito que será presentado para publicación.

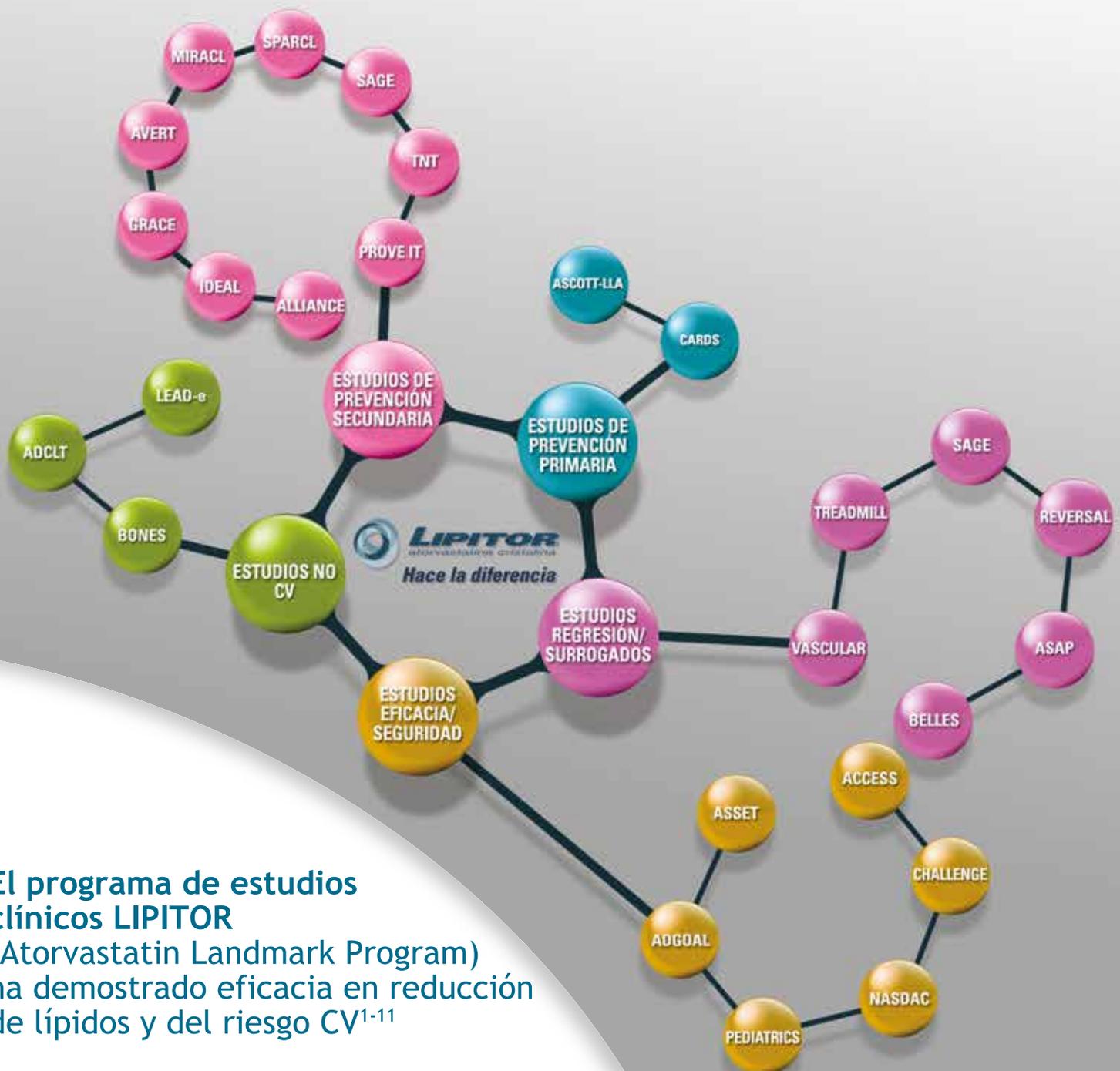
Los editores analizarán la declaración y publicarán la información relevante.



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 I cristalina. Excipientes: carbonato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, emulsión de simeticona, hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio, talco, adenos de cera candiella en las presentaciones de 10, 20 y 40 mg. Propiedades farmacológicas: Atorvastatina cálcica forma I 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 IIIa y IIIb), niveles elevados de triglicéridos séricos (Fredrickson Tipo IV), y para pacientes con dislipidoproteínaemia (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 hipercolesterolemia 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 arterial 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, tumorado hipertensión para: Reducir el riesgo de infarto al miocardio. Reducir el riesgo de apoplejía o accidente vascular encefálico. 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 encefálico 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 >190mg/dl o b) LDL-colesterol sigue siendo >160mg/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 recomendadas: 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 o 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 hipercolesterolemia 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). Los 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. No use Genetraxil® - 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 (3 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 monitorizada en estudios realizados antes y posterior a la 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 fosfatasa (CK). Con otras drogas de esta clase, raras veces 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 (ej: una 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 no 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 conjunta de ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, eritromicina, antifúngicos azoles, o niacina. Inhibidores de citocromo P450 3A4: La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede conducir a aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el citocromo P450 3A4. Inhibidores de transportadores: la atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (ejemplo ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. La co-administración de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día resultó en un aumento de 7,7 veces la exposición a atorvastatina. Eritromicina/Clarithromicina: La co-administración de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o claritromicina (500 mg dos veces al día), conocidos como inhibidores de citocromo P450 3A4, fueron asociados con altas concentraciones de atorvastatina plasmática. Inhibidores de proteasas: Cuando se administran en conjunto atorvastatina e inhibidores de proteasas que son conocidos por acción inhibitoria del citocromo P450 3A4 se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Clonidato de 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 3A4: La administración concomitante de Atorvastatina con inductores de citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampicina) puede conducir a una reducción variable en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción de la rifampicina (inductor de citocromo P450 3A4 e inhibidor del transportador de extracción del hepatocito OATP1B1), la co-administración simultánea de atorvastatina con rifampicina es recomendada, ya que la administración rotada de atorvastatina después de la administración de rifampicina, se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Anticácidos: La co-administración de atorvastatina con suspensiones de anticácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio, disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en un 35%, sin alterar los niveles de LDL-colesterol. Colestipol: 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 monitorizados apropiadamente. Anticonceptivos orales: La co-administración de anticonceptivos orales que contienen noretindrona y etinil estradiol con atorvastatina produce un aumento de los valores de ABC en aproximadamente un 30% y 20% de noretindrona y etinil estradiol respectivamente, por lo tanto este aumento debiera ser considerado cuando se selecciona un anticonceptivo 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 fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción de atorvastatina y ácido fusídico, 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, parestesia, dolor de cabeza. Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamario: impotencia. Infecciones e Infiltraciones nasofaríngeas: Trastornos en el Metabolismo y Nutrición: hipoglucemia, hiperlipidemia, anorexia. Trastornos respiratorios, torácicos y mastoideales: 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, mialgia, inflamación articular, miopatía, miositis, calambres musculares. Investigaciones: Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la creatina fosfatasa en sangre. Otros efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen: Trastornos psiquiátricos: Pesadillas. Trastornos oculares: visión borrosa. Trastornos del oído y el laberinto: tinitus. Trastornos gastrointestinales: náusea abdominal, eructos. Trastornos Hepatobiliares: náuseas, colicostasis. Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, prurito, eritema. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor en el cuello. Trastornos generales y problemas del sitio de administración: malestar general, prurito. Investigaciones: glóbulos blancos positivo 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 anafilaxia). Lesión aneurismática o complicaciones de procedimiento. ruptura de tendón. Trastornos del Metabolismo y Nutrición: aumento de peso. Desórdenes del Sistema Nervioso: hipopnea, amnesia, mareos, disgeusia, Trastornos del Oído y Laberinto: tinitus. 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: Liptor® 10 mg x 10 y 30 comprimidos. Liptor® 20 mg x 10, 30, 60 y 90 comprimidos. Liptor® de 40 mg x 10 y 30 comprimidos. Liptor® de 80 mg x 10 y 30 comprimidos.

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

DPL-IPH-11-01

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

Referencias:

1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs* 2001; 61(12):1835-81. 2. Wiechicki 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-LIA): 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;364:686-96. 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 ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59. 8. Koren MJ, Hunninghake 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;44:1772-79. 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;294:2437-46. 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 Education Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-Heart Disease Evaluation (GRADE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-28. 12. Data on file. Pfizer Inc.

