



# Revista Chilena de Cardiología

## Investigaciones clínicas

- Ortiz M et al. Hospitalizaciones por fibrilación auricular en Chile
- Koch E et al. Estatura, factores de riesgo CV y riesgo de mortalidad en Chile
- Gutiérrez C et al. Costos reales en atención de hipertensos versus pago de FONASA
- Román O et al. Marcadores precoces de ATE en sujetos pre-hipertensos
- Miranda C et al. Polimorfismo de CYP2C9\*2 y acenocumarol en voluntarios sanos

## Editorial

- Jorge Jiménez et al. Conocer costos en atención de salud: Una necesidad imperativa

## Artículo de revisión

- Sergio Bello. Tratamiento del Tabaquismo

## Imágenes cardiológicas

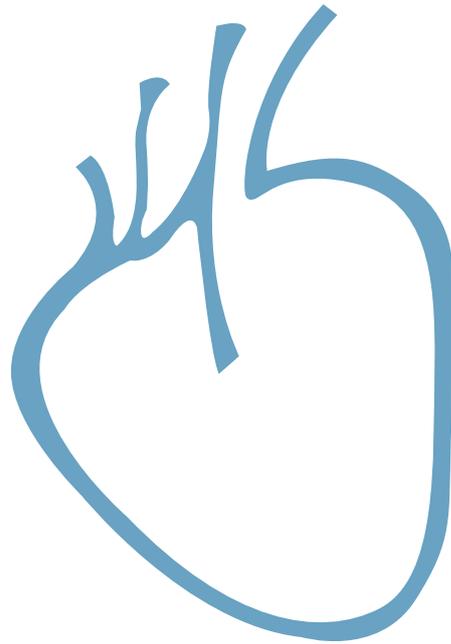
- Luigi Gabrielli et al. Enfermedad cardíaca por carcinoma

## caso clínico

- Ricardo Pereira et al. Bloqueo auriculoventricular avanzado y síndrome vasovagal



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**

#### **Filiales Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**

##### **Filial Norte**

Director: Dr. Mario Gatica G.

##### **Filial V Región**

Director: Dr. Carlos Astudillo

##### **Filial Concepción**

Director: Dr. Alejandro Dapelo A.

##### **Filial Sur**

Director: Dr. Raúl Salvatici

### **Capítulos Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**

**Arica:** Dra. María Eugenia Salinas

**Iquique:** Dr. Pablo Gaete

**Antofagasta:** Dr. Juan Antonio Cotoras

**La Serena:** Dr. Claudio Bugueño

Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Alfredo Barros Errázuriz 1954, Oficina 1601 Providencia. Santiago de Chile.

Teléfonos 268 0076 · 269 0077 · 269 0078 · Fax 269 0207

Correo electrónico: revista.cardiologia@sochicar.cl

www.sochicar.cl



**Editor**

Dr. Eduardo Guarda S.

**Editores Adjuntos**

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

**Editor Resúmenes en Inglés**

Dr. Gastón Chamorro S.

**Editor Casos Clínicos**

Dr. Mario Araya

**Editor Junior**

Dr. Douglas Greig

**Encargado de Comunicaciones Sochicar**

Srta. Perla Ordenes L.

**Secretaria Revista**

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 Lanás Z., Universidad de La Frontera.  
Dr. Edgardo Escobar C., Hospital San Borja Arriarán.  
Dr. Attilio Rigotti, Universidad Católica de Chile.  
Dr. Alejandro Fajuri N., Universidad Católica de Chile.

**Editores Internacionales**

Dr. Tomás Romero, Sharp Chula Vista Medical Center, California, EE.UU.  
Dr. Conrad 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 directamente solamente por vía electrónica a [revista.cardiologia@sochicar.cl](mailto:revista.cardiologia@sochicar.cl), respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos serán 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](http://www.sochicar.cl) y [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl).



## Investigación Clínica

- 
- *Hospitalizaciones asociadas al diagnóstico de fibrilación auricular en Chile. Tendencia creciente en la última década.* 193  
Mario Ortiz, Elena Ortiz, Raimundo Morris, René Asenjo, Mauricio Cereceda.

- 
- *Estatura, factores de riesgo cardiovascular y riesgo de mortalidad en adultos: Proyecto San Francisco, Chile.* 198  
Elard Koch, Miguel Bravo, Camila Romero, Aldo Díaz, Héctor Castañeda, Hernán Aguilera, Mónica Niveló, Tomás Romero.

- 
- *Comparación de los costos reales anuales asociados al manejo ambulatorio de pacientes hipertensos del programa cardiovascular en el Hospital Comunitario de Bulnes con el pago de prestaciones de FONASA.* 207  
Carmen Gloria Gutiérrez, Alex Medina

- 
- *Pesquisa de marcadores precoces de arterioesclerosis en sujetos pre-hipertensos e hipertensos.* 212  
Óscar Román, Ana María Dussaubat y Óscar Moreno.

- 
- *Determinación del polimorfismo de CYP2C9\*2 y su relación con la farmacocinética de acenocumarol en voluntarios sanos.* 218  
Carla Miranda, Ángela Roco, Joselyn Garay, Valentina Squicciarini, Evelyn Tamayo, José Agúndez, Elena García-Martin, Jaime Sasso, Iván Saavedra, Dante Cáceres, Luis Quiñones.



---

## Editorial

---

- *Conocer costos en atención de salud: Una necesidad imperativa* 227  
Jorge Jiménez, Camilo Cid.

## Artículo de revisión

---

- *Tratamiento del Tabaquismo.* 230  
Sergio Bello

## Imágenes en cardiología

---

- *Enfermedad cardíaca por carcinoide* 240  
Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Fabrizio Fasce, Mauricio Burotto, Ricardo Zalaquet

## Caso Clínico

---

- *Bloqueo auriculoventricular avanzado inducido por ejercicio: síndrome vasovagal* 243  
Ricardo Pereira, Geraldo Bezerra da Silva Junior, Pedro Sérgio Cunha Costa



## Clinical Research

<p>• <i>Hospitalization for atrial fibrillation in Chile. A growing tendency in the last decade</i></p> <p>Mario Ortiz, Elena Ortiz, Raimundo Morris, René Asenjo, Mauricio Cereceda.</p>	193
<p>• <i>Height, an early life predictor of cardiovascular risk factors and mortality in Chilean adults: the San Francisco project cohort study.</i></p> <p>Elard Koch, Miguel Bravo, Camila Romero, Aldo Díaz, Héctor Castañeda, Hernán Aguilera, Mónica Niveló, Tomás Romero.</p>	198
<p>• <i>Cost of ambulatory care of hypertensive subjects in a community Hospital (Bulnes): comparison of activity associated costs to the national health fund (FONASA) estimated payments in the setting of a national cardiovascular care program</i></p> <p>Carmen Gloria Gutiérrez, Alex Medina</p>	207
<p>• <i>Detection of early markers for atherosclerosis in pre-hypertensive and hypertensive subjects</i></p> <p>Óscar Román, Ana María Dussaubat y Óscar Moreno.</p>	212
<p>• <i>Relation of cyp2c9*2 polymorphism and acenocumarol pharmacokinetics in healthy volunteers</i></p> <p>Carla Miranda, Ángela Roco, Joselyn Garay, Valentina Squicciarini, Evelyn Tamayo, José Agúndez, Elena García-Martin, Jaime Sasso, Iván Saavedra, Dante Cáceres, Luis Quiñones.</p>	218



---

## Editorials

---

- *Quantifying health care costs: a challenge* 227  
Jorge Jiménez, Camilo Cid.

---

## State of the art

---

- *Treatment of smoking habit* 230  
Sergio Bello

---

## Image in cardiology

---

- *Carcinoid syndrome and heart disease* 240  
Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Fabrizio Fasce, Mauricio Burotto, Ricardo Zalaquet

---

## Case report

---

- *Exercise induced advanced A-V block: vaso vagal syndrome* 243  
Ricardo Pereira, Geraldo Bezerra da Silva Junior, Pedro Sérgio Cunha Costa





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

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



**Cardioaspirina, Prevención y Protección  
frente a riesgo Cardiovascular elevado.**



**Bayer**

Si es Bayer, es bueno

\* [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)

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<sup>1,2</sup> y PTR<sup>3\*</sup>**
- ◆ **Tasa de sangrado similar a enoxaparina<sup>4</sup>**
- ◆ **No requiere monitoreo de la coagulación<sup>4</sup>**
- ◆ **No requiere ajuste de dosis por edad, peso corporal, género ni raza<sup>4</sup>**
- ◆ **No requiere administración pre-operatoria<sup>4</sup>**
- ◆ **Puede ayudar a mejorar el cumplimiento de la terapia, protegiendo a su paciente tanto en el hospital como en su casa<sup>4</sup>**

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Eriksson, B.I. y cols. "Rivaroxaban versus enoxaparina for thromboprophylaxis after hip arthroplasty." NEJM 358:2765-2775, 2008.
2. Kakkar, A.K. y cols. "Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparina 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 enoxaparina 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)



UNI 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



Bayer

Si es Bayer, es bueno



## Hospitalizaciones asociadas al diagnóstico de fibrilación auricular en Chile. Tendencia creciente en la última década.

Mario Ortiz<sup>1</sup>, Elena Ortiz<sup>2</sup>, Raimundo Morris<sup>1</sup>, René Asenjo<sup>1</sup>, Mauricio Cereceda<sup>1</sup>.

1) Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

2) Dirección de Salud Rural, Servicio de Salud de Aysén.

Recibido el 23 de mayo 2011 / Aceptado el 3 de octubre de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 193 - 197

**Antecedentes:** Publicaciones internacionales señalan que las hospitalizaciones por fibrilación auricular (FA) están aumentando, lo que tiene importantes implicaciones para la salud pública y el cardiólogo. En Chile no se dispone de mayor información sobre el problema.

**Objetivo:** Estudiar las hospitalizaciones asociadas al diagnóstico de FA en Chile.

**Métodos:** Los egresos hospitalarios con el diagnóstico de FA fueron obtenidos del Ministerio de Salud (código I-48 FA) de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Hubo datos disponibles solo para los años 2002 al 2007; se analizó género, grupos etarios y regiones del país. Las tasas (T) de egresos hospitalarios con este diagnóstico por 10.000 habitantes (H) fueron calculadas en base a la población proyectada del último censo nacional para los años señalados. Para el análisis estadístico se utilizó el test de proporciones de Z.

**Resultados:** La T total de egreso hospitalario asociada al diagnóstico de FA el año 2002 fue de 2,2/10.000 H

la que aumentó gradualmente hasta una T de 2,8/10.000 H el año 2007. Las T de hombres y mujeres el año 2002 fueron de 2,2 y 2,1 y aumentaron hasta 2,8 y 2,7/10.000 H el 2007, respectivamente. En el grupo etario  $\leq 40$  años no se observaron mayores variaciones de las T entre los años 2002 y 2007. En los mismos períodos las T en pacientes de 40-64 años fueron de 2,9 y 3,6/10.000 H, entre 65-79 años 14,2 y 18,5/10.000 H, mientras que en  $\geq 80$  años las T fueron de 32,4 y 43,7/10.000 H respectivamente. En las regiones I-II-III, las T no presentaron variaciones, pero en las regiones X-XII-XII las T aumentaron gradualmente en el periodo estudiado (2,3 y 3,5 /10.000 H los años 2002 y 2007, respectivamente).

**Conclusiones:** Este trabajo muestra que en nuestro país, las H por FA muestran una tendencia creciente, con un incremento de 27% en el periodo estudiado, especialmente en  $\geq 65$  años, y en las regiones del sur del país. Se requiere profundizar en las causas de este aumento.

### Correspondencia:

Dr. Mario Ortiz  
Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico,  
Universidad de Chile, Santos Dumont 999, Santiago.  
Email [mortiz@med.uchile.cl](mailto:mortiz@med.uchile.cl)



## Hospitalization for atrial fibrillation in Chile. a growing tendency in the last decade

**Background:** Hospitalization for atrial fibrillation (AF) is reported to be increasing worldwide, becoming a cardiovascular health problem. Scarce data on this subject is available in Chile.

**Aim:** To describe hospitalizations related to AF in Chile.

**Method:** The discharge diagnosis of AF (ICD I48) was obtained from the Ministry of Health reports. Only data from 2002 through 2007 was available. Gender, age and location (regions) were analyzed. A projection derived from the last population census was used to estimate rates per 10.000 people discharged with a diagnosis of AF

**Results:** The rate of discharges with a diagnosis of AF increased from 2.2 per 10.000 in 2002 to 2.8 per 10.000 in 2007. Male and female rates were 2.2

and 2.1 respectively in 2002, increasing to 2.8 and 2.7 in 2007. The rate of AF discharge remained approximately constant for those under 40 years of age. In contrast, the corresponding rates for 2002 and 2007 increased from 2.9 to 3.6 for those aged 40-64, 14.2 to 18.5 for those aged 65-79 and 32.4 to 43.7 for those over 80. AF discharge rates did not vary in Regions I to III while they increased from 2.3 to 3.5 in regions X to XII.

**Conclusion:** The rate of discharge with a diagnosis of AF has increased in Chile approximately 25% from 2002 to 2007. This phenomenon is more marked in those over 65 years of age and those living in the southern regions of the country

**Keywords:** atrial fibrillation, hospitalization, elderly.

### Introducción:

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común encontrada en la práctica clínica estimándose que afecta al 1-2% de la población general y se considera muy probable que esta cifra aumente significativamente en los próximos 50 años<sup>1</sup>. La arritmia está asociada con un bien documentado aumento de la morbilidad y mortalidad entre los cuales el accidente vascular cerebral embólico es una de las complicaciones más relevantes<sup>1,2</sup>. En concordancia con estos datos, las hospitalizaciones por fibrilación auricular han presentado un aumento progresivo en países desarrollados con las consecuentes implicaciones de costo para los sistemas de salud<sup>3,4</sup>.

En Chile, un país con algunos indicadores demográficos y de salud similares al de países desarrollados, es posible suponer que también estamos enfrentados a un aumento de las cifras de fibrilación auricular y morbimortalidad asociada y, en consecuencia, a un incremento en las hospitalizaciones relacionadas con esta arritmia. No obstante, en nuestro país no se dispone de mayor información acerca de la realidad nacional sobre el problema.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar las hospitalizaciones asociadas al diagnóstico de fibrilación auricular en Chile.

### Métodos:

a) Los datos fueron obtenidos del Departamento de Es-

tadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud<sup>5</sup>. La base de datos de este Departamento fue revisada específicamente en cuanto a los egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular mediante el análisis del código I-48 (fibrilación auricular) de la Clasificación Internacional de Enfermedades

b) La información de egresos hospitalarios con el diagnóstico de esta arritmia, incluyendo a todo el país, fue disponible sólo para los años 2002 a 2007 y constituye el período analizado en el presente trabajo.

c) Los egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular fueron estudiados en relación a grupos etarios, género y regiones de todo el país.

d) Las tasas de egresos hospitalarios con este diagnóstico por 10.000 habitantes, fueron calculadas en base a la población proyectada del último censo nacional (6) para los años señalados.

e) Para el análisis estadístico de las tendencias observadas, se utilizó el test de proporciones de Z. El análisis fue realizado con el programa STATA 10.0.

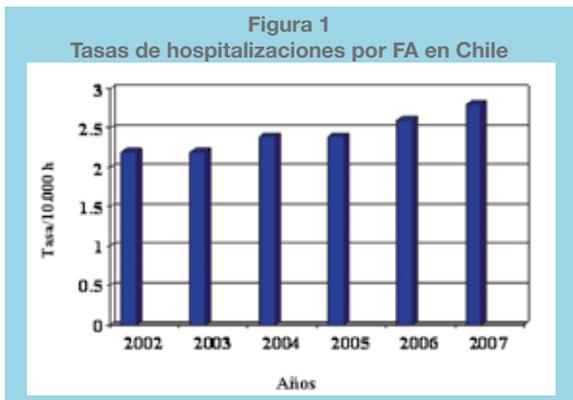
### Resultados:

#### Tasas totales de egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular

La tasa total de egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular en los años 2002 y 2003 fue de 2,2/10.000 habitantes y en los años 2004 y 2005 de

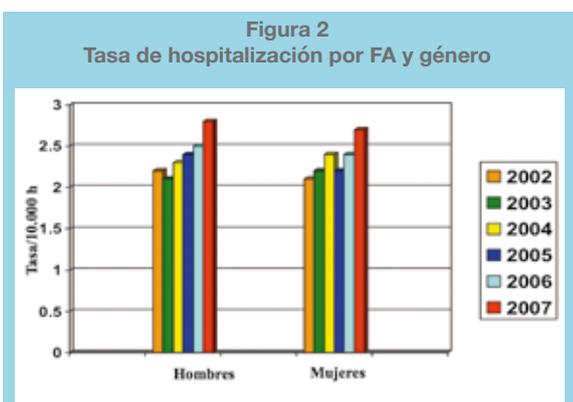


2,4/10.000 habitantes. En los años 2006 y 2007 las tasas fueron de 2,6 y 2,8/10.000 habitantes, respectivamente (Fig.1).



#### Tasas de egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular y género

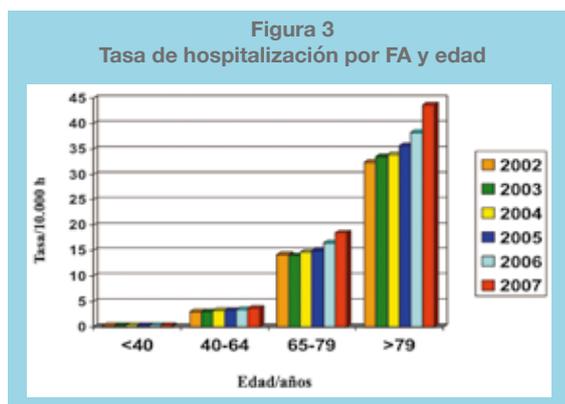
La tasa de egreso hospitalario de los hombres el año 2002 fue de 2,2/10.000 habitantes y salvo un leve descenso el año 2003 (2,1/10.000) presentó un aumento gradual con una tasa de 2,8/10.000 habitantes el año 2007. La tasa de las mujeres el año 2002 fue de 2,1/10.000 habitantes y en los años 2003 y 2004 fue de 2,2/10.000 y 2,4/10.000 respectivamente. El año 2005 la tasa fue menor (2,2/10.000 habitantes), pero en los años siguientes se incrementó nuevamente hasta una tasa de 2,7/10.000 habitantes el año 2007 (Fig. 2).



#### Tasas de egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular y edad

El año 2002 la tasa en pacientes de edad  $\leq 40$  años fue de 0,2/10.000 habitantes y se mantuvo sin mayores variaciones con una tasa de 2,3/10.000 habitantes el año 2007

(Fig. 3). La tasa de pacientes de 40-64 años el año 2002 y 2003 fue de 2,9/10.000 habitantes y de 3,2/10.000 en los años 2004 y 2005. Las tasas fueron mayores en los 2 años siguientes alcanzando una cifra de 3,6/10.000 habitantes el año 2007. En pacientes de 65-79 años el año 2002 la tasa fue de 14,2/10.000 y se mantuvo sin mayores variaciones hasta el año 2004 (14,7/10.000). Posteriormente se observó un aumento gradual hasta una tasa de 18,5/10.000 habitantes el año 2007. En el grupo etario  $\geq 80$  años la tasa fue de 32,4/10.000 el año 2002 y en los años siguientes presentó un aumento progresivo, particularmente en los últimos 3 años del período estudiado, con una tasa de 43,7/10.000 habitantes el año 2007 (Fig. 3).

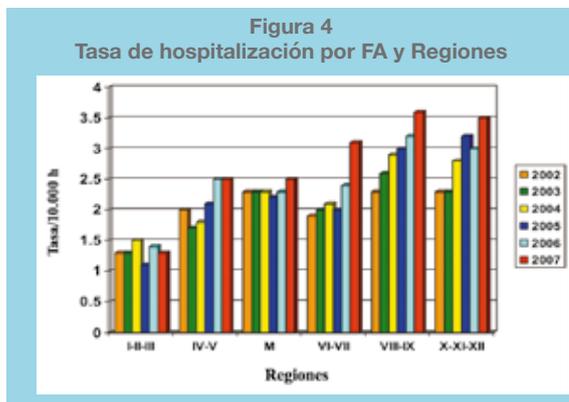


#### Tasas de egresos hospitalarios con el diagnóstico de fibrilación auricular y regiones del país

En las regiones del norte del país, I-II-III, la tasa fue de 1,3/10.000 habitantes el año 2002 y no presentó mayores variaciones en los años siguientes con una tasa similar el año 2007 (Fig. 4). En la IV y V región la tasa fue de 2,0/10.000 habitantes el año 2002. Esta tasa disminuyó levemente en los 2 años siguientes y aumentó a partir del año 2005 con una tasa de 2,5/10.000 habitantes en los años 2006 y 2007. La tasa en la región Metropolitana el año 2002 fue de 2,3/10.000 habitantes y no presentó mayores variaciones en los 4 años siguientes con una tasa levemente mayor el año 2007 de 2,5/10.000 ( $P < 0,035$ ) habitantes. En las regiones VI-VII la tasa fue de 1,9/10.000 habitantes el año 2002 y de 2,0/10.000 habitantes el año 2003. Las tasas fueron similares los 2 años siguientes y aumentaron a 2,4 y 3,1/10.000 habitantes en los años 2006 y 2007, respectivamente. En las regiones VIII-IX la tasa fue de 2,3/10.000 habitantes el año 2002 y presentó un aumento progresivo en los años siguientes hasta una tasa de 3,6/10.000 habitantes el año 2007. En las regiones del extremo sur del país, X-XI-XII, la tasa fue de 2,3/10.000



habitantes el año 2002 y 2003. Las tasas fueron mayores en los 3 años siguiente alcanzando un cifra de 3,5/10.000 habitantes el año 2007 (Fig. 4).



### Discusión:

Este trabajo muestra que la tasa de hospitalización a nivel nacional, asociada al diagnóstico de fibrilación auricular, aumentó de 2,2/10.000 habitantes el año 2002 a 2,8/10.000 el año 2007, lo que constituye un aumento de 27% en los 6 años estudiados. Estos datos representan la primera información nacional sobre las hospitalizaciones en relación a la fibrilación auricular y su incremento en la última década. En Norteamérica, el aumento de las hospitalizaciones con el diagnóstico de fibrilación auricular fue reportado hace 2 décadas encontrándose que ellas prácticamente se duplicaron entre los años 1985 y 1999<sup>3</sup>. Este aumento se observó tanto en hombres (desde 76 a 154/10.000 habitantes), como en mujeres (desde 75 a 166/10.000 habitantes). Nuestros resultados son concordantes con esos datos en mostrar un aumento, aunque de menor magnitud, en hombres y mujeres con tasas también similares en ambos géneros. También es concordante que la prevalencia de hospitalizaciones por fibrilación auricular en nuestro medio es claramente mayor en los sucesivos grupos etarios y en todos los años estudiados. El incremento de las tasas de hospitalización a lo largo del tiempo

es diferente, con solo un leve aumento en los pacientes de 40 a 65 años y un apreciable incremento en pacientes de 80 o más años (Figura 3).

En nuestros resultados llama la atención que las tasas de hospitalización por fibrilación auricular son mayores en las regiones del sur del país (VIII a la XII) en comparación a las regiones del norte (I-II-III) donde, además, no se observó aumento de las tasas (1,3/10.000 habitantes en las regiones I-II-III, años 2002 y 2007, y 2,3/10.000 habitantes en las regiones X-XI-XII el año 2002 y 3,5/10.000 habitantes el año 2007). Trabajos realizados en Europa<sup>7, 8, 9</sup> y uno en Australia (10) han mostrado una modesta variación estacional en la ocurrencia de fibrilación auricular con tasas de hospitalización algo mayores en los meses de invierno. Los factores causales implicados en esos hallazgos no están dilucidados y han sido controversiales<sup>10,11</sup>.<sup>2</sup> Se ha señalado que efectos directos o indirectos de las bajas temperaturas sobre el sistema cardiovascular pueden favorecer la ocurrencia de fibrilación auricular pero también el aumento de comorbilidades más prevalentes en los meses de invierno o climas fríos, podría explicar el aumento de las hospitalizaciones<sup>2</sup>.

Las tasas de hospitalización del presente trabajo son inferiores a las reportadas en norteamérica<sup>3, 12, 13</sup> y europa<sup>4</sup> lo que muy probablemente se debe a subregistro, en nuestro medio, del diagnóstico de fibrilación auricular entre los diagnósticos incluidos en la hoja de egreso hospitalario. No obstante, aun con esta limitación, estimamos que estos datos aportan una información de interés y cobertura nacional sobre el problema, hasta ahora no disponible en nuestro país.

En conclusión, el presente trabajo muestra que las hospitalizaciones asociadas al diagnóstico de fibrilación auricular en Chile presentaron un aumento relevante entre los años 2002 y 2007, lo cual tiene importantes implicaciones para la salud pública y la cardiología nacional. Mayores estudios son necesarios para conocer la realidad clínico-epidemiológica de la fibrilación auricular en Chile.

### Referencias:

- 1.- THE TASK FORCE FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Europace* 2010;12:1360-1420.
- 2.- GREENLEE T, VIDAILLET H. Recent progress in the epi-

miology of atrial fibrillation *Curr Opin Cardiol* 2007;20:7-14.

- 3.- WATTIGNEY WA, MENSAH GA, CROFT JB. Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 1985 Through 1999. Implication for Primary Prevention. *Circulation* 2003;108:711-716.
- 4.- FRIGERD J, BUCH P, SCHARLING H, GADSBPHIOLL N, JENSEN GB. Raising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14: 666-72.



- 5.- <http://deis.minsal.cl/index.asp> / (consultar feb 2011) AF-related admission to a coronary care unit in a "hot" climate: fact or fiction? *J Cardiovasc Nurs* 2004;19:138-141.
- 6.- [www.ine.cl](http://www.ine.cl) / (consultado feb 2011)
- 7.- FROST L, JOHNSEN SP, PEDERSEN L, HUSTED S, ENGHOLM G, SØRENSEN HT, et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology* 2002;13: 211-215.
- 11.- UPSHUR RE, MOINEDDIN R, CRIGHTON EJ, MAMDANI M. Is there a clinically significant seasonal component to hospital admissions for atrial fibrillation? *BMC Health Services Research* 2004; 4: 5-11.
- 8.- MOUTZOURIS DA, HASSID VJ: Seasonal variations of atrial fibrillation: further supportive evidence. *Epidemiology* 2003; 14: 127.
- 12.- KHAIRALLAH F, EZZEDINE R, GANZ L, LONDON B, SABA S. Epidemiology and Determinants of Outcome of Admissions for Atrial Fibrillation in the United States from 1996 to 2001 *Am J Cardiol* 2004; 94: 500-504.
- 9.- GŁUSZAK A, KOCOŃ S, ZUK K, ALJABALI P, GLUZAA, SIWEK K. Episodes of atrial fibrillation and meteorological conditions. *Kardiol Pol* 2008; 66: 958-963.
- 13 HUMPHRIES KH, JACKEVICIUS C, GONG Y, SVENSEN L, COX J, TU JV, et al Population rates of hospitalization for atrial fibrillation/flutter in Canadá. *Can J Cardiol* 2004; 20: 869-76
- 10.- KIU A, HOROWITZ JD, STEWARD S: Seasonal variation in



## Estatura, factores de riesgo cardiovascular y riesgo de mortalidad en adultos: Proyecto San Francisco, Chile.

Elard Koch<sup>1, 2, 3</sup>, Miguel Bravo<sup>1-2</sup>, Camila Romero<sup>1</sup>, Aldo Díaz<sup>1a</sup>, Héctor Castañeda<sup>1a</sup>, Hernán Aguilera<sup>1</sup>, Mónica Niveló<sup>1</sup>, Tomás Romero<sup>4</sup>.

1 Departamento de Atención Primaria y Salud Familiar, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2 Instituto MELISA. Epidemiología molecular para las ciencias de la vida, Facultad de Medicina Universidad Católica de la Santísima Concepción.

3 Programa de Doctorado, División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

4 School of Medicine, University of California San Diego, CA, USA.

a Ayudante alumno de investigación

Recibido el 18 de mayo 2011 / Aceptado el 31 de agosto 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 198 - 206

### Resumen:

**Antecedentes:** Una relación inversa entre estatura y riesgo de mortalidad ha sido establecida en estudios prospectivos de países desarrollados. Sin embargo, dicha asociación prácticamente permanece inexplorada en sociedades latinoamericanas en rápida transición económica y epidemiológica.

**Diseño:** De un universo de 11.600 adultos viviendo en el centro urbano de Mostazal, Chile, se realizó un estudio de cohorte prospectivo de una muestra aleatoria ponderada de 795 sujetos seguidos durante 8 años.

**Método:** Desde 1997 a 1999 se evaluó la estatura (percentiles 50 y 75 por sexo), hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y antecedentes hereditarios de enfermedad cardiovascular. El riesgo relativo de mortalidad por cualquier

causa fue estimado a través de modelos de regresión de Cox ajustando por edad, sexo, factores de riesgo, educación e ingreso.

**Resultados:** Se observó una relación inversa entre la estatura adulta y los factores de riesgo cardiovascular. En el modelo completamente ajustado el riesgo de mortalidad por cualquier causa asociado a la estatura fue 0,75 (IC 95% 0,66 – 0,85; p tendencia <0,001). Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales solo explicaron 22% de la asociación inversa establecida entre estatura y mortalidad.

**Conclusión:** En sociedades en transición económica como Chile, la estatura aparece como un factor de riesgo independiente de mortalidad. En esta cohorte de adultos chilenos, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales solo explicaron parcialmente la relación inversa entre estatura y mortalidad.

### Correspondencia:

Elard Koch  
Departamento de Salud Familiar  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Santiago, Chile.  
3100 Gran Avenida  
Fono: 56-2-9770613  
Fax: 56-02-556-3211  
e-mail: elardkoch@gmail.com



## Height, an early life predictor of cardiovascular risk factors and mortality in Chilean adults: The San Francisco Project Cohort Study.

**Background:** The inverse relationship between height and mortality risk has been well established in developed countries, but remains practically unexplored in Latin American societies.

**Setting:** Chile, 11,600 adults living in the urban centre of Mostazal.

**Design:** Prospective cohort study of a weighted random sample of 795 subjects followed during 8 years.

**Methods:** Height (percentiles 50 and 75 by sex) along hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, smoking, alcohol consumption and hereditary cardiovascular disease were assessed at baseline. Relative risks of all-cause mortality with 95% confidence intervals were computed in Cox regression models adjusting for age, gender, cardiovascular risk factors and joint-effects of other socioeconomic measures.

**Results:** A significant inverse relationship between cardiovascular risk factors and height was observed. The risk of all cause mortality was 0.75 (95% CI 0.66 – 0.85; p-for trend <0.001) after full adjustments. Traditional cardiovascular risk factors explained only 22% of the association for height with mortality risk.

**Conclusions:** In this adult cohort, traditional cardiovascular risk factors only explained partially the inverse relationship between height and all-cause mortality. Similar to developed countries, in economic transitioning societies such as Chile, height is an independent risk factor, likely reflecting different early exposure patterns that influence the health status during the life course.

**Key words:** Cardiovascular risk factors, mortality, developing country, early life, height, prospective cohort, socioeconomic factors.

### Introducción

Diferentes estudios prospectivos han identificado a la estatura adulta como un predictor independiente de mortalidad y enfermedad coronaria<sup>1-8</sup>. Una hipótesis para explicar esta relación, plantea que la estatura alcanzada es un indicador de la posición económica y de la exposición ambiental en la vida temprana, especialmente en la niñez, siendo identificada en varias cohortes como predictor de sobrevida en la vida adulta<sup>9-10</sup>. Sin embargo, la generalización de las asociaciones con mortalidad aún es limitada. La mayoría de los estudios prospectivos evaluando el impacto de las diferentes medidas de posición económica han sido conducidos en países desarrollados, caracterizados por economías más igualitarias<sup>11-12</sup> y no en países en vías de desarrollo, más desiguales y atravesando una acelerada transición epidemiológica, como es el caso de Chile durante las últimas décadas<sup>13</sup>.

En exploraciones preliminares en la cohorte de San Francisco de Mostazal (Proyecto San Francisco, PSF), hemos identificado una relación inversa entre estatura, educación, ingreso y varios factores de riesgo cardiovascular<sup>14-16</sup>. En esta investigación, analizamos el impacto de la estatura a través de un *pathway modelling* (caminos causales)<sup>10</sup>, para

determinar en que medida factores de riesgo conductuales y biológicos comunes para enfermedades crónicas del adulto, pueden explicar las asociaciones observadas entre estatura y mortalidad. Nuestra hipótesis en este trabajo es que aun cuando la estatura se relaciona inversamente con factores de riesgo cardiovascular, éstos pueden explicar sólo parcialmente la relación inversa entre estatura y riesgo de mortalidad por cualquier causa en adultos chilenos.

### Método

#### Población

El PSF es un estudio de cohorte prospectivo conducido en San Francisco de Mostazal, con una población de 21.986 habitantes. El método de muestreo ha sido descrito detalladamente en publicaciones previas. Brevemente, los datos fueron recolectados a través de exploraciones médicas, pruebas de laboratorio y encuestas de población aplicadas en el hogar entre enero de 1997 y diciembre de 1999 en una muestra aleatoria de 1980 individuos. La tasa de respuesta total fue de 73% para la línea basal<sup>17</sup>. Se excluyeron 228 sujetos con enfermedad cardiovascular o crónica terminal documentada y con datos incompletos en la línea basal o durante seguimiento; 423 sujetos en edades



**Tabla 1. Distribución de factores de riesgo de acuerdo a categorías de estatura en adultos chilenos participantes del estudio de cohorte de San Francisco de Mostazal.**

Factores de riesgo	Grupo de estatura*†			Total 795 (11600)	p- value para tendencia
	Baja 396 (5749)	Media 201 (2949)	Alta 198 (2905)		
Tabaquismo %	26,1	33,0	33,2	29,6	0,01
Alcohol %	27,9	21,0	23,1	25,0	0,001
Educación Alta (> 12 años) %	9,2	15,1	18,5	13,0	0,001
Bajo ingreso (primer cuartil) %	30,1	25,5	20,7	26,6	0,001
Hipertensión %	34,0	31,4	28,4	31,9	0,001
Diabetes %	6,3	2,8	4,7	5,1	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 ± 4,8	27,2 ± 5,0	25,9 ± 4,6	26,7 ± 4,8	0,001
Colesterol Total (mg/dl)	200 ± 27	195 ± 28	189 ± 26	195 ± 28	0,001
LDL-Colesterol (mg/dl)	132 ± 24	128 ± 23	124 ± 21	129 ± 23	0,001
HDL-Colesterol (mg/dl)	43 ± 6	41 ± 5	41 ± 5	42 ± 6	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	128 ± 52	127 ± 52	124 ± 44	127 ± 51	0,001
Historia Familiar ECV %	48,0	51,3	40,4	47,0	0,01

ECV = enfermedad cardiovascular; IMC = índice de masa corporal; LDL/HDL = lipoproteína de baja/alta densidad.

\* La estatura fue categorizada en cm de acuerdo con los percentiles 50 y 75 por sexo. Hombres: baja < 167 cm; media 167 – 172 cm y alta > 172 cm. Mujeres: baja < 155 cm; media 155 – 163 cm y alta > 163 cm.

† El número en paréntesis representa el tamaño de la población ponderada (Nw) calculado a partir de los pesos muestrales por edad y sexo basado en datos censales.

extremas <30 y >79 años fueron excluidos, permitiendo con ello minimizar el efecto de las tendencias seculares recientemente observadas en el aumento de la estatura en Chile<sup>18</sup>. La muestra final fue de 795 sujetos aparentemente sanos en la línea basal, la que ponderada por los pesos muestrales del PSF<sup>19</sup>, es representativa de una población de 11.600 adultos.

### Procedimientos

Se obtuvo información demográfica, social y económica a través de cuestionarios aplicados en la línea basal del estudio durante una visita al hogar de cada individuo. Una descripción detallada de las mediciones de posición socioeconómica (educación e ingreso) ha sido descrita en una publicación reciente<sup>20</sup>.

El peso y la estatura de cada participante fueron medidos directamente con el sujeto descalzo, utilizando báscula y estadiómetro calibrado a 0,1 kg y 0,1 cm. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para cuantificar la obesidad general. La estatura fue categorizada en tres niveles de acuerdo a los percentiles 50 y 75 específicos para cada sexo. El tabaquismo fue evaluado a través de la presencia del hábito y el número de cigarrillos fumados por día. El consumo de alcohol fue evaluado a través de la Encuesta Breve del Beber Anormal (EBBA) [21]. El diagnóstico

de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes se realizó siguiendo recomendaciones internacionales<sup>22-24</sup>. Todas las muestras sanguíneas fueron recolectadas bajo técnicas estándar; se procesaron y analizaron en el laboratorio del centro de salud municipal de Mostazal.

### Seguimiento

Los participantes fueron seguidos a través de entrevistas y registros de atención médica. El tiempo de seguimiento para eventos incidentes de mortalidad fue determinado por el número de días entre la encuesta de la línea basal y el día de la muerte, último contacto, o la fecha límite del 31 de enero 2006, lo que ocurriera primero. Las causas de mortalidad fueron determinadas a través de certificados oficiales de muerte del registro civil chileno según el método descrito en otro lugar<sup>25</sup>.

### Análisis estadístico

Los datos continuos fueron expresados como medias ± desviaciones estándar o alternativamente como medianas y rangos intercuartílicos. Se utilizaron correlaciones de Pearson para explorar la relación entre las características de la línea basal, ANOVA para evaluar las diferencias de media entre categorías de estatura y prueba de X<sup>2</sup> para diferencias entre proporciones. Para describir las tendencias de sobrevida y el tiempo libre de eventos, se utilizaron



**Tabla 2. Riesgo relativo con intervalo de confianza de 95% para eventos de mortalidad basados en categorías de estatura.**

Categoría Estatura	n†	Riesgo Crudo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
F: < 155 cm; M: < 167cm	396 (5749)	1,0	1,0	1,0	1,0
F: 155 – 159 cm; M: 167 – 172 cm	201 (2949)	0,53 (0,44 – 0,64)	0,77 (0,64 – 0,93)	0,74 (0,61 – 0,90)	0,75 (0,61 – 0,92)
F: > 159 cm; M > 172 cm.	198 (2905)	0,23 (0,17 – 0,30)	0,64 (0,49 – 0,85)	0,58 (0,44 – 0,77)	0,59 (0,44 – 0,78)
p para la tendencia		<0,001	<0,01	<0,01	<0,01

Riesgos relativos (RRs) se refieren a los cocientes de riesgo obtenidos a partir de modelos de regresión proporcional de Cox.

F / M = mujeres / hombres

† En paréntesis tamaño ponderado por sexo - y edad - pesos específicos de la muestra basados en distribución geográfica y datos de censo.

Modelo 1: ajustado por edad (lineal, cuadrática y >65 años) y sexo.

Modelo 2: ajustado por edad (lineal, cuadrática y >65 años), sexo, IMC, hipertensión arterial, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, diabetes, antecedentes hereditarios de muerte por enfermedad cardiovascular, tabaquismo y consumo de alcohol.

Modelo 3: ajustado por edad (lineal, cuadrática y >65 años), sexo, IMC, hipertensión arterial, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, diabetes, antecedentes hereditarios de muerte por enfermedad cardiovascular, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel de educación e ingreso económico.

curvas log de Kaplan Meier por categorías de estatura<sup>26</sup>.

El riesgo relativo (Hazard Ratio, HR) de mortalidad con intervalos de confianza (IC) de 95%, fue estimado a través de modelos de regresión de Cox para categorías de incremento en la estatura basadas en los percentiles 50 y 75 específicos para cada sexo (grupo de referencia, <167 cm para hombres y <155 cm para mujeres). Se utilizó una técnica de regresión de caminos causales o *pathways modelling*. La hipótesis antecedente o inicial supone que las categorías de individuos de estatura media y alta presentarían un menor riesgo de mortalidad respecto de la categoría más baja. En el modelo 1, se evalúa la hipótesis inicial de una asociación inversa, entre estatura el efecto de la edad y sexo. En el modelo 2 controlando por edad y sexo, se evalúa el efecto de los factores de riesgo biológicos y conductuales: IMC, hipertensión arterial, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, diabetes, antecedentes hereditarios de muerte por enfermedad cardiovascular, tabaquismo y consumo de alcohol. En el modelo 3 se agregan otras medidas socioeconómicas tales como ingreso y educación. Finalmente, se utiliza un término ordinal lineal (0, 1 y 2) en cada categoría de estatura para estimar el p-value de la tendencia y cuantificar la fracción porcentual de la relación (cambio en coeficiente  $\beta$ ) entre estatura y mortalidad que es explicada por los otros factores de riesgo.

## Resultados

La edad promedio de los participantes fue  $47,9 \pm 16,1$  años (31 a 79). La media de estatura fue  $167,3 \pm 6,9$  cm

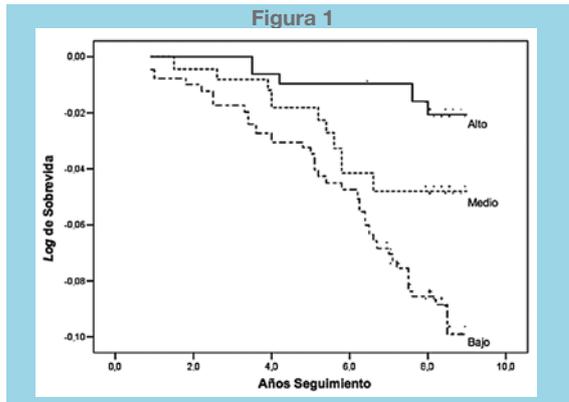
para hombres y  $154,7 \pm 6,0$  cm para mujeres.

La estatura mostró una correlación inversa con la edad ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,001$ ) y un coeficiente de correlación parcial positivo ajustado por edad con la educación ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,001$ ) y el ingreso ( $r = 0,14$ ;  $p < 0,001$ ).

Los grupos de estatura en mujeres fueron <155 cm (bajo), 155-159 cm (medio) y >159 cm (alto). En los hombres, estos grupos fueron <167 cm, 167-172 cm y >172 cm. La tabla 1 muestra las características y la distribución de los factores de riesgo para los individuos en cada categoría. Se observó que el grupo más bajo, comparado con el grupo más alto, exhibió menor educación e ingreso y mayor prevalencia de consumo de alcohol, hipertensión arterial, diabetes e historia familiar de enfermedad cardiovascular. Respecto al perfil de lípidos, los individuos más bajos exhibieron mayores niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos que los individuos de mayor estatura. El grupo de mayor estatura exhibió mayor prevalencia de tabaquismo y una menor media de HDL-colesterol.

Durante un período de seguimiento de 8 años (promedio  $8,1 \pm 0,92$  años), ocurrieron 46 eventos fatales. Las causas de muerte en esta cohorte de acuerdo con el CIE-10, siguieron un patrón similar al observado en el país para el período de estudio. Las tres principales fueron enfermedades cardiovasculares (33%), tumores malignos (24%) y enfermedades respiratorias (17%). En la figura 1, las curvas de Kaplan-Meier mostraron una tendencia gradual y escalonada de mortalidad prematura para estatura (p-value log-tank test  $< 0,001$ ) siendo menor para los sujetos más altos<sup>26</sup>.

La tabla 2 muestra el riesgo de mortalidad para cada



Curvas de supervivencia log de Kaplan Meier para categorías estatura. La estatura fue categorizada en cm de acuerdo con los percentiles 50 y 75 por sexo. Hombres: baja < 167 cm; media 167 – 172 cm y alta > 172 cm. Mujeres: baja < 155 cm; media 155 – 163 cm y alta > 163 cm. (Adaptado de Koch E et al. *Ann Epidemiol* 2010;20:487-92)

categoría de estatura, utilizando como referencia el grupo inferior. En la relación cruda se observó un gradiente dosis-respuesta protector. Al incluir la edad y el sexo (modelo 1), las asociaciones se atenuaron, pero mantuvieron una relación dosis-respuesta inversa con la mortalidad. Al analizar el impacto de los factores de riesgo (modelo 2), el coeficiente  $\beta$  ajustado por edad se modificó de -0,232 (modelo 1) a -0,283 (modelo 3) de manera que 22% de la relación entre estatura y mortalidad estuvo influenciada por las diferencias en estos factores de riesgo. Por cada incremento en la categoría de estatura se estimó 24% menor riesgo de mortalidad (HR = 0,75 IC: 0,66 – 0,85;  $p < 0,001$ ). En el modelo completamente ajustado (modelo 3), que incluyó el efecto conjunto de todos los factores de riesgo junto con la educación y el ingreso, las asociaciones se mantuvieron sin cambios relevantes. Los grupos de estatura media y alta tuvieron respectivamente 25% y 42% menor riesgo de morir por cualquier causa comparados con el grupo de menor estatura.

### Discusión

En este análisis de una cohorte de adultos chilenos seguidos durante 8 años, se estableció que la estatura presenta una relación inversa y graduada con el riesgo de mortalidad por cualquier causa. Corroborando nuestra hipótesis de trabajo, establecimos que esta relación fue independiente de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Estos resultados extienden las observaciones de países desarrollados a un país latinoamericano en transición económica y epidemiológica como es el caso de Chile.

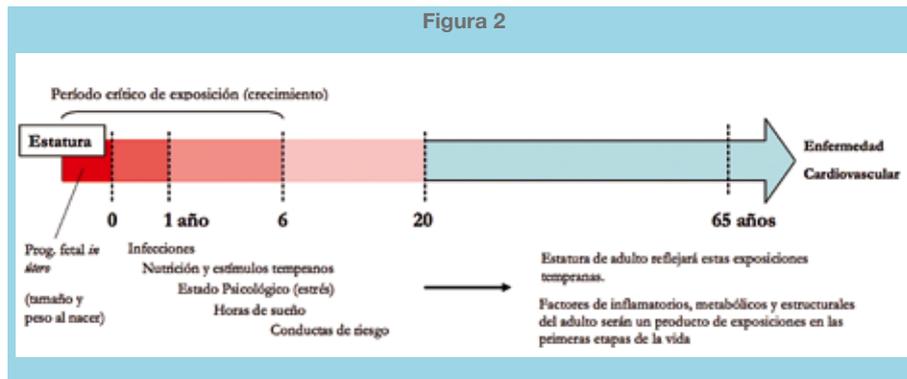
Nuestros hallazgos son consistentes con estudios de otras cohortes. En un trabajo de revisión sistemática y meta-

análisis publicado recientemente, Paajanen et al.<sup>27</sup> estimaron un riesgo relativo de 1,35 (IC 95%: 1,25 – 1,44) para mortalidad por cualquier causa y 1,55 (IC 95%: 1,37 – 1,74) para enfermedad coronaria asociado a la categoría de más baja estatura. Si calculamos el inverso del riesgo relativo para el incremento de estatura en la cohorte del PSF, el grupo de menor estatura presentó un riesgo de mortalidad de 1,33 (IC 95%: 1,17 – 1,51), es decir, un tamaño de efecto muy similar. No ha sido posible evaluar aún el tamaño de efecto para enfermedad coronaria en el PSF, ya que se requiere un mayor número de eventos cardiovasculares.

En el presente estudio, 22% de la asociación entre estatura y mortalidad por cualquier causa fue explicado por la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular de la vida adulta tales como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y antecedentes hereditarios de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, aun pensando que los sujetos más bajos son los que presentan un peor perfil de riesgo cardiovascular, el resto de la asociación observada no fue explicada por diferencias en estos factores de riesgo, sugiriendo que existen otros mecanismos causales. Los efectos independientes que hemos observado para educación en un estudio previo<sup>21</sup> y los hallazgos aquí relacionados con la estatura, estarían ambos reflejando el impacto de las condiciones socioeconómicas en la vida temprana, pues ambas variables son reconocidas como un producto de exposiciones en las primeras décadas de la vida<sup>10,26</sup>.

Desde la perspectiva de su plausibilidad biológica, la estatura actuaría como un marcador biológico inespecífico influenciado por la interacción entre el potencial genético de crecimiento y exposiciones ambientales adversas tales como enfermedades infecciosas, malnutrición, pobres circunstancias socioeconómicas y estrés psicológico crónico durante los períodos sensibles de crecimiento<sup>9,28</sup>. De acuerdo con el enfoque epidemiológico del curso de la vida, cada factor de riesgo o factor protector, afecta en mayor o menor medida, según la etapa del curso de la vida en el que se hace presente, influyendo en el estado de salud posterior. En la figura 2, presentamos un esquema para ilustrar en el tiempo los periodos críticos de exposición que representa la estatura. Las exposiciones ocurridas en períodos de tiempo críticos de desarrollo y crecimiento, incluyendo la vida en útero, la infancia y la niñez temprana, serían períodos en los que se programa el estado de salud futuro por mecanismos que están siendo investigados.

Aunque se ha estimado que al menos 80% del fenotipo ponderal es determinado genéticamente<sup>29</sup>, es reconocido que el ambiente juega un papel clave en la expresión de este fenotipo. Las tendencias seculares en el aumento de



En el enfoque del curso de la vida la estatura refleja un período crítico de crecimiento que va desde la vida intra-uterina, el primer año y la infancia hasta los 6 años. Los factores de exposición temprana durante esta etapa, actuarán antes en la cadena causal de enfermedad cardiovascular y mortalidad, simultáneamente influenciando la aparición de factores de riesgo en la vida adulta (obesidad abdominal, hipertensión, diabetes, dislipidemia y factores inflamatorios) predisposición a enfermedad (factores estructurales relacionados con el bajo tamaño corporal) y finalmente sobrevida adulta.

la estatura promedio en diferentes poblaciones conforme mejoran las condiciones de vida<sup>30</sup> apoyan esta conjetura que incluso se extiende a las sociedades más avanzadas, sugiriendo que el potencial genético de crecimiento no ha sido aún alcanzado en países desarrollados. Las circunstancias ambientales desfavorables para el desarrollo en la vida temprana (gestación y niñez), determinarían que el nivel de estatura alcanzado por el individuo sea inferior al que viene definido por su potencial genético. Adicionalmente, la estatura alcanzada y el riesgo de enfermedad en la vida adulta, pueden ser simultáneamente determinados por programación fetal debido a un ambiente materno adverso durante el período de gestación<sup>31</sup>. Simultáneamente, estas circunstancias adversas tempranas programarían el nivel de salud y riesgo de mortalidad futura por mecanismos tales como un desfavorable perfil de riesgo inflamatorio<sup>32</sup> y metabólico incluyendo hipertensión<sup>33</sup>, diabetes<sup>34</sup> y obesidad abdominal<sup>19,34</sup>; una mayor carga arteriosclerótica en un terreno vascular coronario de menor tamaño<sup>35,36</sup>; menor función y capacidad pulmonar<sup>3,6</sup> y mayor labilidad hemodinámica por características estructurales del árbol vascular en sujetos con baja estatura<sup>37</sup>.

Como observamos en este estudio, la cohorte de más baja estatura tiene a su vez menor educación y menor ingreso económico. Este hallazgo no es sorprendente, pues la estatura es considerada también un importante indicador de desarrollo económico y desigualdad social<sup>28</sup> y en Chile se ha observado que la pobreza es un importante determinante de las diferencias de estatura entre los grupos socioeconómicos<sup>18</sup>. No obstante un proceso de desarrollo sostenido y una economía formal bien asentada, con un ingreso per capita sobre los 7.000 dólares o sobre 13.000 si consideramos el valor de paridad de compra (ppp), Chi-

le aún permanece con desigualdades significativas en la distribución del ingreso fuertemente concentrado en el quintil superior<sup>38</sup> –coeficiente Gini de 0,57<sup>39</sup>– y tiene un pasado reciente de malnutrición y pobreza<sup>40</sup>. Podemos suponer por tanto que una parte importante de los participantes de la cohorte del PSF nacidos antes de 1970 estuvo expuesta a circunstancias de vida adversas durante la niñez que afectaron su desarrollo y crecimiento. La nula asociación entre ingreso y mortalidad en esta cohorte publicada previamente<sup>20,26</sup> y la asociación inversa entre estatura y mortalidad descrita en este estudio, sugieren que las mejores circunstancias materiales de la vida actuales son insuficientes para mejorar la sobrevida de generaciones expuestas a circunstancias adversas durante la vida temprana y que aún pueden estar siendo afectadas por las desigualdades actuales. Esto estaría siendo reflejado por las cohortes de adultos chilenos con baja educación y estatura que presentan menor sobrevida y más factores de riesgo. Por otra parte, la reciente tendencia secular observada en el incremento de la estatura<sup>18</sup> y el nivel de educación<sup>20</sup> en Chile, ambas reflejo de un progresivo mejoramiento de las condiciones de vida en la niñez, estarían impactando favorablemente en la sobrevida. Esto estaría siendo reflejado por las cohortes con mayor educación y estatura, quienes presentan mayor sobrevida y menos factores de riesgo. Así, tomados en conjunto, los hallazgos de este y nuestros estudios previos<sup>14-16,20,26</sup> sugieren que las intervenciones preventivas sobre el desarrollo en las etapas más tempranas de la vida pueden tener un enorme potencial para la salud pública.

### Limitaciones

Es conocido que la estatura y las enfermedades cróni-



cas, especialmente las de tipo cardiovascular poseen un marcado componente hereditario, de manera que la relación encontrada entre ambas, podría estar reflejando determinantes genéticos. Sin embargo, en este estudio ajustamos por antecedentes familiares directos (madre y/o padre) de enfermedad cardiovascular, de manera que es improbable que la asociación encontrada se explique por la variable hereditaria. Si bien la mortalidad general y la mortalidad cardiovascular están correlacionadas y aún cuando en este cohorte, los eventos cardiovasculares han sido la principal causa de muerte, futuros estudios analizando desenlaces

cardiovasculares permitirán extraer conclusiones más definitivas.

### Agradecimientos

Estudio financiado por un grant de Fundación Araucaria (FA032008), San Diego, California. Este trabajo fue presentado en el XLVII Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y fue distinguido con el premio Fundación de Cardiología de Chile. Agradecemos a los participantes de la cohorte, a las autoridades municipales de la comuna de Mostazal y especialmente al personal de consultorio que colabora con el PSF.

### Referencias:

1. PARKER DR, LAPANE KL, LASATER TM, CARLETON RA. Short stature and cardiovascular disease among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Epidemiol* 1998;27:970-75.
2. YARNELL JW, LIMB ES, LAYZELI JM, BAKER IA. Height: A risk marker for ischaemic heart disease: Prospective results from Caerphilly and Speedwell Heart Disease Studies. *Eur Heart J* 1992;13:1602-05.
3. COOK NR, HEBERT PR, SATTERFIELD S, TAYLOR JO, BURING JE, HENNEKENS CH. Height, lung function, and mortality from cardiovascular disease among the elderly. *Am J Epidemiol* 1994;139:1066-76.
4. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, WHINCUP PH, WALKER M. Adult height, stroke, and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1998;148:1069-76.
5. JOUSILAHTI P, TUOMILEHTO J, VARTIAINEN E, ERIKSSON J, PUSKA P. Relation of adult height to cause-specific and total mortality: a prospective follow-up study of 31,199 middle-aged men and women in Finland. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1112-20.
6. DAVEY SMITH G, HART C, UPTON M, HOLE D, GILLIS CH, WATT G, et al. Height and risk of death among men and women: aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:97-103.
7. FORSEN T, ERIKSSON J, QIAO Q, TERVAHAUTA M, NISSINEN A, TUOMILEHTO J. Short stature and coronary heart disease: a 35-year follow-up of the Finnish cohorts of The Seven Countries Study. *J Intern Med* 2000;248:326-32.
8. MCCARRON P, OKASHA M, MCEWEN J, SMITH GD. Height in young adulthood and risk of death from cardiorespiratory disease: a prospective study of male former students of Glasgow University, Scotland. *Am J Epidemiol* 2002;155:683-7.
9. GUNNELL D. Commentary: Can adult anthropometry be used as a "biomarker" for prenatal and childhood exposures?. *Int J Epidemiol* 2002;31:390-94.
10. SINGH-MANOUX A. Commentary: Modelling multiple pathways to explain social inequalities in health and mortality. *Int J Epidemiol* 2005;34:638-9.
11. LYNCH J, SMITH GD, HILLEMEIER M, SHAW M, RAGHUNATHAN T, KAPLAN G. Income inequality, the psychosocial environment, and health: comparisons of wealthy nations. *Lancet* 2001;358:194-200.
12. WILKINSON RG, PICKETT KE. The problems of relative deprivation: why some societies do better than others. *Soc Sci Med* 2007;65:1965-78.
13. SZOT MEZA J. Demographic-epidemiologic transition in Chile, 1960-2001. *Rev Esp Salud Publica* 2003;77:605-13.
14. KOCH E, ROMERO T, AKEL C, DÍAZ C, MANRÍQUEZ L, PAREDES M, et al. Impact of cardiovascular risk factors on the relationship between education and mortality. A Chilean prospective cohort study: the San Francisco Project. *Circulation* 2008;118:e452.
15. KOCH E, ROMEROT, ROMERO C, PAREDES M, MANRÍQUEZ L, BRAVO M, et al. Impact of behavioural and biologic cardiovascular risk factors on the relationship between stature and



- all-cause mortality: 8-years follow-up study in a cohort of Chilean adults. *Eur Heart J* 2009;30:153.
16. KOCH E, ROMERO T, ROMERO C, MANRÍQUEZ L, PAREDES M, AHUMADA C, et al. Impact of height on cardiovascular risk factors and all-cause mortality: A Prospective Study in a Cohort of Chilean Adults. *Circulation* 2010; 122: e63.
  17. KOCH E, SILVA C, MANRÍQUEZ L, AHUMADA C. THE SAN FRANCISCO PROJECT I: High prevalence of cardiovascular risk factors in adults over 15 years of age. *Rev Chil Cardiol* 2000;19:27-42.
  18. BUSTOS P, AMIGO H, MUÑOZ SR, MARTORELL R. Growth in indigenous and nonindigenous Chilean schoolchildren from 3 poverty strata. *Am J Public Health* 2001;91:1645-9.
  19. KOCH E, ROMERO T, MANRÍQUEZ L, TAYLOR A, ROMÁN C, PAREDES M, et al. Razón cintura-estatura: un mejor predictor antropométrico de riesgo cardiovascular y mortalidad en adultos chilenos. Nomograma diagnóstico utilizado en el Proyecto San Francisco. *Rev Chil Cardiol* 2008;27:23-35.
  20. KOCH E, ROMERO T, ROMERO CX, AKEL C, MANRÍQUEZ L, PAREDES M, et al. Impact of education, income and chronic disease risk factors on mortality of adults: does 'a pauper-rich paradox' exist in Latin American societies?. *Public Health* 2010;124:39-48.
  21. ORPINAS P, VALDÉS M, PEMJEAN A, FLORENZANO R. Validación de una escala breve para la detección de beber anormal (E.B.B.A.). En: Florenzano R, Horwitz N, Penna M, Valdés M (eds.) *Temas de Salud Mental y Atención Primaria de Salud*. Santiago: Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 1991:185-93.
  22. 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.
  23. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. 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.
  24. EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
  25. KOCH E, OTAROLA A, MANRÍQUEZ L, KIRSCHBAUM A, PAREDES M, SILVA C. Predictors of non fatal cardiovascular events in a Chilean cohort: results of the San Francisco Project. *Rev Med Chile* 2005;133:1002-12.
  26. KOCH E, ROMERO T, ROMERO CX, AGUILERA H, PAREDES M, VARGAS M, et al. Early life and adult socioeconomic influences on mortality risk: preliminary report of a 'pauper rich' paradox in a Chilean adult cohort. *Ann Epidemiol* 2010;20:487-92.
  27. PAAJANEN TA, OKSALA NK, KUUKASJÄRVI P, KARHUNEN PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1802-9
  28. BATTY GD, SHIPLEY MJ, GUNNELL D, HUXLEY R, KIVIMAKI M, WOODWARD M, et al. Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies. *Econ Hum Biol* 2009;7:137-52.
  29. SILVENTOINEN K, BARTELS M, POSTHUMA D, ESTOURGIE-VAN BURK GF, WILLEMSSEN G, VAN BEIJSTERVELDT TC, et al. Genetic regulation of growth in height and weight from 3 to 12 years of age: a longitudinal study of Dutch twin children. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:354-63.
  30. GARCÍA J, QUINTANA-DOMEQUE C. The evolution of adult height in Europe: a brief note. *Econ Hum Biol* 2007;5:340-9.
  31. FLANAGAN DE, MOORE VM, GODSLAND IF, COCKINGTON RA, ROBINSON JS, PHILLIPS DI. Reduced foetal growth and growth hormone secretion in adult life. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:735-40.
  32. CRIMMINS EM, FINCH CE. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:498-503.
  33. LANGENBERG C, HARDY R, BREEZE E, KUH D, WADSWORTH MEJ. Influence of short stature on the change in pulse pressure, systolic and diastolic blood pressure from age 36 to 53 years: an analysis using multilevel models. *Int J Epidemiol* 2005;34:905-13.
  34. ASAO K, KAO W, BAPTISTE-ROBERTS K, BANDEEN-ROCHE K, ELINGER TP, BRANCATI FL. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age. *Diabetes Care* 2006;29:1632-7.
  35. FISHER LD, KENNEDY JW, DAVIS KB, MAYNARD C,



- FRITZ JK, KAISER G, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 334-41.
36. O'CONNOR NJ, MORTON JR, BIRKMEYER JD, OLMSTEAD EM, O'CONNOR GT. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1996; 93: 652-5.
37. SMULYAN H, MARCHAIS SJ, PANNIER B, GUERIN AP, SAFAR ME, LONDON GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1103-9.
38. TORCHE F. Unequal but fluid: social mobility in Chile in comparative perspective. *Am Sociological Rev* 2005; 70: 422-50.
39. HUMAN DEVELOPMENT REPORT 2005. United Nations Development Program (UNDP). <http://www.undp.org.tr/undp/docs/HDR2005.pdf>
40. MEDINA E, KAEMPFFER AM. An analysis of health progress in Chile. *Bull Pan Am Health Organ* 1983;17: 221-32.



# Comparación de los costos reales anuales asociados al manejo ambulatorio de pacientes hipertensos del programa cardiovascular en el Hospital Comunitario de Bulnes con el pago de prestaciones de Fonasa.

Carmen Gloria Gutiérrez V.<sup>1a</sup> Alex Medina G.<sup>2b</sup>

<sup>1a</sup> Magister en Salud Pública, Nutricionista Hospital Comunitario de Salud Familiar de Bulnes

<sup>2b</sup> Doctor en Finanzas, profesor asociado Facultad de Ciencias Empresariales, Universidad del Bio-Bío

Recibido el 18 de mayo 2011 / Aceptado el 2 de septiembre de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 207 - 211

## Resumen:

**Antecedentes:** El financiamiento de las prestaciones entregadas a los usuarios de atención primaria portadores de Hipertensión Arterial, esta determinado por un arancel definido por el Fondo Nacional de Salud (FONASA), el cual ha estimado montos a pagar a la institución prestadora, basados en estudios realizados a nivel nacional, los cuales difieren de las estimaciones de gasto real de cada prestación, para lo cual se hace necesario objetivar dicha diferencia de estimación a nivel local.

**Objetivo:** Determinar los costos directos e indirectos reales de las prestaciones entregadas a los usuarios hipertensos de control ambulatorio en atención primaria de salud mediante la metodología de costos asociados a actividades (ABC), para compararlos con los valores asignados por FONASA.

**Diseño:** Estudio Analítico no experimental de enfoque cuantitativo de corte transversal, en que se revisaron

290 tarjetas de control de usuarios hipertensos bajo control en el Hospital Comunitario de Salud Familiar de Bulnes. Se analizaron específicamente los valores del control Médico, control Enfermera, control Nutricionista, y valores de exámenes: hematocrito, perfil lipídico, glicemia, creatinina plasmática, orina completa, potasio plasmático, electrocardiograma, atención farmacéutica.

**Resultados:** Los costos reales de las prestaciones incluidas en la Guía Clínica GES para el manejo ambulatorio de la Hipertensión Arterial, obtenidos mediante el uso de la metodología ABC fueron significativamente mayores a los establecidos por el FONASA (promedio miles de pesos: Fonasa 21.370; Costo real  $39.991,7 \pm 11.999,4$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** Estos resultados sugieren que existe una diferencia entre lo que FONASA cancela por estas prestaciones y el gasto real en que se incurre por su atención. Si estos valores se acercan, podría obtenerse un mejor financiamiento del programa.

## Correspondencia:

Nut. Carmen Gloria Gutiérrez V  
Hospital Comunitario de Salud Familiar de Bulnes  
Balmaceda 431. Bulnes  
Fono: 56-42-585939  
[Carmeng.gutierrez@redsalud.gov.cl](mailto:Carmeng.gutierrez@redsalud.gov.cl)



## Cost of ambulatory care of hypertensive subjects in a community hospital (Bulnes): comparison of activity associated costs to the national health fund (FONASA) estimated payments in the setting of a national cardiovascular care program

**Background:** Payments for ambulatory care of hypertensive patients in the national cardiovascular program is defined by FONASA based on national studies. Considerable differences are observed upon confrontation with the real costs involved in a given place.

**Aim:** to determine direct and indirect costs of health care actions in the ambulatory care of hypertensive patients through an activity based cost (ABC) methodology and to compare these with the corresponding payments defined by FONASA

**Method:** In a cross sectional design, 290 records of hypertensive subjects under control at the Community Hospital in Bulnes were analyzed. Costs of doctor, nurse and nutritionist controls were determined along

with those related to laboratory tests including hematocrit, lipid profile, glycemia, plasma creatinine, urine analysis, plasma K level and electrocardiogram. Cost of pharmacy was also included.

**Results:** a monthly mean of \$ 39 992 ± 12 000 per hypertensive patient cared was determined through ABC based costs. This is considerable greater than de \$ 21 370 determined by FONASA (p<0.001).

**Conclusion:** Payments considered by FONASA are insufficient to cover real costs involved in ambulatory care of hypertensive patients. A better financing of the cardiovascular care program requires these costs and payments to converge.

**Keywords:** activity based costs, hypertension, cardiovascular care program.

### Introducción:

El Programa de Salud Cardiovascular, tiene como objetivo principal el manejo de la globalidad de los factores de riesgo de eventos cardiovasculares que pueden coexistir en un individuo determinado en un momento definido, a fin de reducir la probabilidad de ocurrencia de dichos eventos.<sup>1</sup> Este programa ha recibido el refuerzo de la Ley de Garantías Explícitas en Salud (GES), mediante la cual se ha incorporado a la Hipertensión Arterial como patología principal de riesgo cardiovascular y para la que se han establecido plazos de intervención, flujogramas de atención y se han asignado recursos, mediante la valoración de una canasta de prestaciones que cada usuario deberá recibir en forma anual y que es financiada por el Fondo Nacional de Salud de Chile.<sup>2</sup>

En este estudio se comparó el valor pagado por el Fondo Nacional de Salud, por las prestaciones GES definidas en la Guía Clínica para Hipertensión Arterial<sup>3</sup>, para valorar si es que, este valor cubre efectivamente el gasto incurrido por el establecimiento en la realización o entrega de las prestaciones de salud de dicha patología.

El objetivo de este estudio fue, determinar los costos directos e indirectos reales de las prestaciones entregadas a los usuarios Hipertensos de manejo ambulatorio en atención primaria de salud mediante la metodología de costos asociados a actividades (ABC), para compararlos con los valores asignados por FONASA.<sup>4</sup>

### Material y Métodos:

Estudio Analítico no experimental de enfoque cuantitativo y corte transversal, en que el universo estuvo compuesto por los Pacientes Hipertensos puros bajo control, en el Programa de Salud Cardiovascular del Hospital de Bulnes, correspondientes a 1.266 personas de la población asignada al establecimiento para el año 2010, distribuidas por sexo y grupo étnico.

#### Selección de la muestra:

La muestra se seleccionó en base a la información entregada por el censo estadístico semestral del establecimiento, en el cual se encuentra la población bajo control de usuarios hipertensos, diferenciada por edad y sexo, mediante un muestreo estratificado proporcional, por edad, con un nivel de confianza de 95% y una diferencia esperada estimada, calculada en base a la variable índice costo total, respecto del valor que se obtendría, si se trabajara con el universo correspondido, para este estudio, de \$1.000, con lo que se obtuvo un tamaño muestral de 290 personas. Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó una muestra piloto de 30 pacientes, con el fin de calcular la varianza.

Se seleccionaron las tarjetas de control, correspondientes a los sujetos Hipertensos, bajo control en el Programa de Salud Cardiovascular, previa estratificación proporcional del tamaño muestral siguiendo las proporciones del uni-



verso, mediante la técnica de azar simple, para a continuación realizar un tamizaje que permita determinar si cada unidad de análisis cumple con los criterios de inclusión establecidos, efectuando reposición de los casos que no cumplían satisfactoriamente con ellos.

**Criterios de Inclusión:** Usuarios Hipertensos primarios puros, en control en el Programa de Salud Cardiovascular, durante el año 2010, mayores de 20 años, diagnosticados de acuerdo a los protocolos establecidos, asistentes regulares a las intervenciones definidas para el manejo ambulatorio de la patología, en el nivel primario de atención, diagnosticados con anterioridad al mes de marzo 2010.

Seleccionadas las tarjetas de control, se procedió a extraer de ellas la información correspondiente a consultas, exámenes de laboratorio y tratamiento farmacológico, registradas en el período de estudio, completando la información mediante la revisión de la ficha clínica del usuario.

#### **Categorización de usuarios:**

Los usuarios Hipertensos bajo control en el establecimiento, fueron categorizados en 3 etapas, de acuerdo a las cifras de presión arterial presentadas, de acuerdo a los parámetros establecidos en la Guía Clínica GES para Hipertensión Arterial Primaria en mayores de 15 años.<sup>3</sup>

**Costos Directos:** Se consideraron como tales, el recurso humano involucrado, materiales e insumos.

**1.- Recurso Humano de intervención directa:** Se categorizó el Recurso Humano de acuerdo a su estamento, definiendo el tiempo destinado a cada proceso de cada uno de ellos. Considerando el promedio de los Ingresos totales (total haberes) por estamento, se calculó el número de días efectivamente trabajados, obtenido de la diferencia entre los días hábiles y la suma de días feriado, administrativos y de capacitación de cada estamento, a partir de lo cual se calculó el valor hora, con lo cual se obtuvo el valor del tiempo invertido en cada prestación por unidad de tiempo.

**2.- Equipos, instrumentos y muebles de uso directo:** Corresponden a todos los elementos que estaban disponibles en el recinto donde se realizó la intervención. Fueron valorados a costo de reposición, para lo cual se utilizaron los precios de mercado en el momento que se costeo la intervención. Estos precios se aplicaron al período de vida útil del bien, dividiéndolos por la fracción de tiempo invertido en la entrega de la prestación.

**3.- Insumos:** Corresponde a los insumos directos utilizados en la entrega del servicio. Entre ellos destacan: fármacos de tratamiento hipertensión arterial, jeringa y tubo recolector de muestra de sangre, frasco para recolectar muestra orina, cuyos valores unitarios se multiplicaron por el número de dosis de fármacos por usuario en el pe-

ríodo o por el número de extracciones de muestras de sangre o recolecciones de orina, respectivamente.

**Costos Indirectos:** Se consideraron como tales la depreciación de la Infraestructura, bienes muebles, maquinarias, y los costos de Administración, así como de las unidades que apoyan al servicio: farmacia, aseo y personal. Estos costos se distribuyeron, por medio del método de Costeo Basado en Actividades (ABC)<sup>5</sup> de acuerdo al siguiente criterio.

**1.- Determinación de unidades de apoyo clínico y administrativo** que prestaron servicios de apoyo a las prestaciones directas, y entre las que se contaban Farmacia y Laboratorio, Sección orientación médico-estadístico (SOME), servicios generales, abastecimiento, contabilidad y recurso humano.

**2.- Depreciación Infraestructura:** En el estudio sólo era necesario conocer el costo de la depreciación asociado al uso de la infraestructura, ya que el costo de uso de equipamiento se calculó directamente.

Suponiendo una relación directa entre bienes de capital y gasto operacional, fue posible estimar la depreciación de la infraestructura, en un 5% del gasto operacional total, el cual comprende: el gasto en recurso humano (subtítulo 21 del presupuesto) y el gasto en bienes y servicios de consumo, (subtítulo 22 del presupuesto).<sup>6</sup>

**Determinación costos atención de Hipertensos:** La determinación de costo real de los controles de Médico, Enfermera y Nutricionista, así como el de atención farmacéutica se realizó con el cálculo de tiempo ocupado en la realización de la actividad, el cual se utilizó, además, para la determinación de los costos de los demás ítems de intervención directa e indirecta, tal como se muestra en las tablas 3 y 4.

#### **Comparación gasto real prestaciones y valores Fonasa:**

Los valores pagados por FONASA para las distintas prestaciones, se extrajeron de la Planilla de Pago de Prestaciones en Modalidad de Atención Institucional<sup>4</sup>, mientras que el gasto real se obtuvo del análisis estadístico de la base de datos, la que incluía la cantidad de prestaciones recibidas por cada usuario de la muestra y su comparación se detalla en la tabla 5.

#### **Tabulación de la Información**

La información fue traspasada a una planilla Excel, en la que se incluyó para cada unidad de análisis, las prestaciones recibidas en cantidad y costo real determinado para cada una de ellas, la cual se analizó utilizando prueba de diferencia de medias t de student, entre el costo real de las prestaciones totales entregadas en el período en estudio y



el costo definido por FONASA para dichas prestaciones, mediante el programa estadístico STATA versión 9.0

### Resultados:

Tabla 1. Etapas de la Hipertensión Arterial según edad.

EDAD	ETAPAS						TOTAL	
	1		2		3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
20 - 44 años	19	7,9	0	0	5	29,4	24	8,3
45 - 64 años	96	39,8	22	68,8	8	47,1	126	43,4
65 y mas años	126	52,3	10	31,2	4	23,5	140	48,3
TOTAL	241	100	32	100	17	100	290	100
Porcentaje	83,1%		11,0%		5,9%			

En la tabla 1 se observa que el mayor porcentaje de individuos se encuentra en el grupo etáreo de 65 y más años (n=140), seguido del grupo de 45 a 64 años (n=126), mientras que el grupo menor lo constituyen los individuos de 20 a 44 años(n=24).

Tabla 2. Etapas de Hipertensión Arterial según género

SEXO	ETAPAS						TOTAL	
	1		2		3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Femenino	147	61	20	62,5	10	58,8	177	61,03
Masculino	94	39	12	37,5	7	41,2	113	38,97
TOTAL	241	100	32	100	17	100	290	100

$\chi^2 = 0,064(2gl), p=0,969$

En la tabla 2 se observa que, si bien existe una diferencia significativa entre la proporción de individuos de género femenino respecto del género masculino, esta distribución no presenta diferencias estadísticamente significativas en las tres etapas de categorización de Hipertensión Arterial.

Tabla 3. Costo real (\$) Control Médico, Enfermera, Nutricionista y Atención Farmacéutica.

ITEM	Médico (12 min)	Enfermera (15 min)	Nutricionista (15 min)	Atención Farmacéutica (7 min)
Recurso Humano	3508,4	3311,6	3175,6	1789,2
Equipamiento	3,02	4,98	4,87	5,4
Insumos	8,1	13,4	13,4	7,43
Consumos básicos	90	150	150	52,5
Infraestructura	338,4	564	564	94,3
TOTAL	3947,7	4043,6	3907,5	1948,8

Tabla 4. Costo real en pesos (\$) Exámenes de laboratorio clínico y Electrocardiograma

ITEM	Hematocrito (15 min)	Creatinina Plasmática (7 min)	Orina Completa (30 min)	Glicemia (7 min)	Perfil lipídico (7 min)	Potasio Plasmático (16 min)	ECG (15 min)
RRHH	2308	941,3	5304,5	941,3	941,3	2479	1313,7
Equipamiento	7,5	3,5	15,1	3,5	3,5	8	10,2
Insumos	948,1	322,7	471,1	177,7	536,7	318,7	70,7
C. básicos	112,5	52,5	225	52,5	52,5	120	112,5
Infraestructura	423	197,4	846	197,4	197,4	451,2	423
TOTAL	3800	1519	6868	1374	1733	3381	1930

En las tablas 3 y 4 se concentran los costos reales directos e indirectos de las distintas prestaciones entregadas a los usuarios hipertensos bajo control y sus respectivos totales, en los cuales es posible observar que el recurso humano es el ítem que ocupa la mayor proporción del total del costo real, con porcentajes que varían desde 57,3% en el examen de perfil lipídico hasta el 91,8% en la atención farmacéutica.

Tabla 5. Comparación del gasto promedio real de las prestaciones con el valor pagado por FONASA. (n=290)

PRESTACIÓN	COSTO (\$)		P
	FONASA	REAL	
Control Médico	3710	4152,2 ± 2324,9	<0,001
Control Enfermera	990	4952,2 ± 2691,9	<0,001
Control Nutricionista	990	3234,2 ± 2614,8	<0,001
Hematocrito	450	3773,8 ± 1611,7	<0,001
Perfil Lipídico	4110	1721,0 ± 735,0	1,0000
Glicemia	870	1364,5 ± 582,7	<0,001
Creatinina Plasmática	870	1503,3 ± 650,3	<0,001
Orina Completa	1240	6820,6 ± 2912,9	<0,001
Potasio Plasmático	970	3322,7 ± 1419,1	0,001
Electrocardiograma	4340	785,3 ± 949,8	1,000
Atención Farmacéutica	1780	8321,7 ± 5179,44	<0,001
TOTAL	21370	39991,7 ± 11999,4	<0,001

Prueba de t student

En la tabla 5, se resumen los costos promedio reales de cada prestación entregada, observándose que estos son significativamente menores (p<0,001) al valor pagado por FONASA, a excepción del examen perfil lipídico y electrocardiograma.

### Discusión:

El análisis de los resultados obtenidos en este estudio, muestra que la media del gasto real total de los usuarios hipertensos bajo control es mayor que el valor pagado por



FONASA por las prestaciones establecidas en la canasta GES. Este estudio comparó los costos anuales reales asociados al tratamiento ambulatorio de la Hipertensión Arterial Primaria de acuerdo al conjunto de prestaciones establecidas en la Guía Clínica Ges 2005, actualizada para el año 2009, encontrándose que los costos reales de las prestaciones entregadas tienen valores mayores a los establecidos por FONASA, y en los cuales destaca el factor recurso humano, como el de mayor relevancia dentro del costo total real de cada prestación, con porcentajes que varían desde un 57,3% en el examen de perfil lipídico hasta un 91,8% en la atención farmacéutica, a diferencia de los factores de equipamiento e insumo, los cuales representan menos del 1% del total de dicho costo en cada una de las prestaciones estudiadas.

En el estudio de verificación de costo esperado por beneficiario<sup>2</sup>, del conjunto priorizado de problemas de salud con garantías explícitas realizado el 2007, se utilizó el sistema de costeo de intervenciones, que diferencia entre costos directos e indirectos y que requiere de la existencia de centros de costos para la asignación de costos indirectos a las prestaciones.

El estudio de costo efectividad de intervenciones en Salud Pública<sup>6</sup>, utiliza también la metodología de determinación de costos directos e indirectos, con el fin de relacionar costos de intervenciones con efectos de índole biológica (años de vida ganados, disminución de AVISA). Si bien

no se dispone de estudios nacionales que caractericen los costos reales en que se incurre en el proceso de atención de usuarios portadores de patologías crónicas, en un estudio retrospectivo de costos de tratamientos intensivos por paciente y día cama<sup>7</sup>, se midió los costos directos e indirectos ocasionados con motivo de la hospitalización en unidades de cuidados intensivos del Hospital de Curicó, basados en el Sistema de Costos Basados en Actividades, encontrando que el mayor porcentaje de los costos asociados, corresponde al factor recurso humano, el cual fluctúa entre el 66% y 77%, seguido del ítem exámenes de laboratorio con una fluctuación entre 10% y 15%, para finalizar con el ítem de medicamentos con una representatividad del 10%.

La principal limitación de este estudio, está dada por la inexistencia de centros de costos, lo que dificulta la obtención de costos indirectos para las distintas prestaciones identificadas, debiendo idearse métodos de determinación, que si bien permiten una aproximación, pueden tener errores de omisión de determinados ítems. Por otro lado, el sistema de registro de las atenciones recibidas por los usuarios bajo control, podría omitir algunas de ellas, contribuyendo a subestimar el gasto real total. Por otro lado, conviene analizar la representatividad de estos datos en el contexto provincial, regional y nacional, toda vez que no se encuentran disponibles datos que permitan establecer dicha representatividad.

## Referencias:

1. MINISTERIO DE SALUD. REORIENTACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE HIPERTENSIÓN Y DIABETES. Programa de Salud Cardiovascular. Chile. 2002. [en línea]  
[http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g\\_proteccion/g\\_cardiovascular/presentacion\\_programacardiovascular.html](http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_cardiovascular/presentacion_programacardiovascular.html) [consulta: 15 septiembre 2010]
2. MINISTERIO DE SALUD. Verificación del costo esperado por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con Garantías Explícitas. 2007: 61-90  
[En línea] [http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g\\_temas/g\\_economia\\_dela\\_salud/economiadela-salud.html](http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_temas/g_economia_dela_salud/economiadela-salud.html) [consulta: 08 octubre 2010]
3. MINISTERIO DE SALUD, GUÍA CLÍNICA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRIMARIA O ESENCIAL EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS. 1ª edición. Santiago: Minsal 2009. [en línea]  
<[http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g\\_gesau-ge/guias.html](http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_gesau-ge/guias.html)>  
[consulta: 16 septiembre 2010]
4. FONDO NACIONAL DE SALUD. Planilla Modalidad Atención Institucional 2010. [en línea]  
<[http://200.51.172.210/mai/aplic\\_mai.html](http://200.51.172.210/mai/aplic_mai.html)> [consulta: 08 octubre 2010]
5. HORNGREN, CHARLES, FOSTER G, DATAR S. Introducción a los términos y propósitos de costo, en Contabilidad de Costos: un enfoque gerencial (12ª ed.). Prentice Hall Hispanoamericana S.A. México (2007). Pág 33.
6. CONCHA M, Y COL. Estudio de Costo Efectividad de Intervenciones para las Principales problemas de Salud Pública. Ministerio de Salud. Chile. 1999: 46 – 49.
7. ALVEAR S, CANTEROS J, RODRIGUEZ P. Estudio retrospectivo de costos de tratamientos intensivos por paciente y día cama. Rev. Médica de Chile 2010; 138:558-566.



## Pesquisa de marcadores precoces de Arterioesclerosis en sujetos pre-hipertensos e hipertensos.

Óscar Román, Ana María Dussaubat y Óscar Moreno U.

Servicio Cardiovascular. Hospital San Borja – Arriarán.

Recibido el 26 de octubre 2011 / Aceptado el 31 de noviembre 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 212 - 217

### Resumen:

**Introducción:** Se han descrito varias alteraciones del sistema circulatorio y corazón que aparecen en forma precoz en el curso evolutivo de la hipertensión arterial, particularmente en niveles de pre-hipertensión y en hipertensión etapa 1.

**Objetivo:** Estudiar algunos marcadores de daño en pacientes hipertensos no tratados.

**Métodos:** Se incluyeron 2 grupos de hipertensos no tratados, uno con cifras consideradas pre-hipertensión (120-139/80-89 mmHg) en 17 casos y otro con hipertensión Etapa 1 (Consenso 7), cifras de 140-160/90-100 mmHg en 47 pacientes. Se les estudiaron marcadores de daño, tales como alteraciones iniciales de fondo de ojo, ausencia de Dip nocturno en el monitoreo ambulatorio de presión arterial (PA) de 24

hrs., hipertrofia ventricular izquierda y microalbuminuria elevada en 24 hrs. Se exigió rangos estrictos en 3 registros clínicos clásicos de medición de la PA.

**Resultados:** En ambos grupos se observó la presencia de uno o más marcadores analizados: en el 59% del grupo de pre-hipertensos y en el 68% de los pacientes hipertensos etapa 1. Entre ambos grupos, sólo la presencia de hipertrofia ventricular fue significativamente más frecuente en los pacientes en Etapa 1 ( $p < 0.05$ ). Los factores de riesgo se distribuyeron con igual frecuencia en ambos grupos.

**Conclusión:** Se concluye que en etapas precoces del curso evolutivo de la PA aparecen marcadores de alteración aterosclerótica inicial del sistema circulatorio en más de la mitad de los pacientes, antes de la aparición de daño severo de órganos blancos.

### Correspondencia:

Dr. Óscar Román A.  
Huelen 154 Dpto. 2  
Providencia. Santiago Chile.  
Email: or.alemany@gmail.com



## Detection of early markers for atherosclerosis in pre-hypertensive and hypertensive subjects

**Background:** Several alterations of the heart and circulatory system may appear early on during the course of hypertension, both at pre-hypertension or at stage I levels.

**Aim:** to determine the frequency of early markers of organ damage in hypertensive subjects, both treated and un-treated

**Methods:** two groups of un-treated hypertensive subjects, pre-hypertensives (blood pressure 120-139 / 80-89 mmHg, n=17) or stage I hypertensives (140-160 / 90-100 mmHg, n=47) were studied. Three concordant measurements of blood pressure were required for inclusion. Initial fundoscopic abnormalities, absence of nocturnal

blood pressure dip on 24 hr Holter monitoring, presence of left ventricular hypertrophy and increased 24hr albuminuria, were determined.

**Results:** Both groups exhibited one or more of the abnormalities being studied. Only left ventricular hypertrophy was more frequent in stage I hypertensives compared to pre hypertensives ( $p<0.05$ ). Risk factors for coronary artery disease did not differ between groups.

**Conclusion:** More than 50% of patients with pre-hypertension or stage I hypertension exhibit initial markers for atherosclerotic changes in the circulatory system, before the development of severe target organ damage.

**Keywords:** hypertension, early organ damage.

### Introducción:

Es sabido que la Ateroesclerosis, después de un largo período de incubación o subclínico, provoca complicaciones en diversos territorios arteriales sistémicos y especialmente en los órganos blanco, determinando infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de grandes arterias periféricas y sus consecuencias como insuficiencia cardíaca y renal<sup>1,2,3,4</sup>. Estas complicaciones se presentan generalmente en forma brusca, sin ser precedidas por síntomas o signos prodrómicos, de modo que su reconocimiento clínico es tardío. Sin embargo, se han identificado algunas alteraciones patológicas y funcionales cuya aparición es precoz en el curso evolutivo de la enfermedad y que puede permitir una prevención y tratamiento del daño arterial sistémico. Estas alteraciones se localizan en diversos territorios arteriales y pueden ser reconocidas precozmente. Algunos autores las han denominado marcadores iniciales de arteriosclerosis<sup>5,6,7</sup>.

Es preciso reconocer que los primeros elementos indicadores de riesgo de arteriosclerosis fueron los ya clásicos factores del estudio de Framingham<sup>8</sup>, como el tabaquismo, la diabetes, obesidad e hipercolesterolemia<sup>9</sup>, de los cuales la hipertensión arterial es tal vez el más significativo<sup>10</sup>. Además se ha determinado que la magnitud del riesgo de aterosclerosis sigue una relación directa con la elevación de las cifras de presión arterial (PA) considera-

das normales a niveles inferiores a 140/90, estableciéndolas hasta 120/85 mmHg. Entre ambos valores, las cifras fueron denominadas inicialmente normales altas y luego, pre-hipertensión (Consensos Internacionales)<sup>13,14</sup>. Se ha comprobado, además un riesgo significativo cardiovascular en sujetos con esos niveles de PA<sup>7, 15</sup>.

Estas observaciones han llevado a plantear la necesidad de un reconocimiento precoz, tanto de las lesiones iniciales o marcadores de daño, como de los clásicos factores epidemiológicos de riesgo cardiovascular<sup>9,13,14</sup>. Ello hace necesario estudiar las alteraciones patológicas y fisiopatológicas cardiovasculares que han sido propuesta como marcadores iniciales de daño aterosclerótico sistémico<sup>7</sup>.

Esta investigación tiene por objetivo registrar la presencia de marcadores precoces de compromiso aterosclerótico y de factores de riesgo clásicos (FR) en los pacientes referidos a la Unidad de Hipertensión Arterial cuyas cifras de PA estuvieran en los rangos de pre-hipertensión y de hipertensión en etapa 1 según el Consenso<sup>7</sup>.

### Material y Método:

Entre los meses de Enero y Noviembre de 2009, los pacientes referidos desde los consultorios periféricos de atención primaria a la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital San Borja Arriarán, por presentar presiones arteriales variables, a veces sobre y otras por debajo de



los límites clásicos de normo tensión o por sospecha definida hipertensión. Fueron sometidos a un tamizaje previo consistente en 3 registros ambulatorios de la PA cada 15 días, entre las 07 y 09 hrs, en posición sentada y con los resguardos operativos clásicos. Los registros fueron realizados en ausencia de terapia farmacológica, y si en los hipertensos reconocidos, ésta había sido instituida previamente, fue suspendida por un mes, observando que las elevaciones de PA registradas no aumentaran en forma significativa. Conjuntamente se registraron 7 de los factores de riesgo clásicos (tabaquismo, diabetes, obesidad, alcohol, hiperlipidemia, gota y sedentarismo).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a los rangos de PA sistólica y diastólica definidos como pre-hipertensión (130-139/80-89 mmHg), e hipertensión etapa 1 (140-160/90-100 mmHg), de acuerdo a Consenso 7°. Un total de 17 pacientes (5H y 12 M) fueron reclutados en el primer grupo y 47 (17H y 30M) en el segundo. Las edades promedio fueron  $50 \pm 7,5$  y  $54 \pm 8,0$ , respectivamente. En todos los pacientes, además de la historia clínica, se practicaron exámenes en busca de 4 reconocidos marcadores precoces 7, a saber: alteraciones iniciales del Fondo de Ojo, ausencia de Dip nocturno en el Monitoreo de PA de 24 horas (MAPA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI) al Ecocardiograma y Microalbuminuria de 24 horas sobre los valores normales (hasta 80 mg/24hrs).

En el fondo de ojo se consideraron alteraciones iniciales el aumento de brillo arterial, espasmo y/o cruces veno-arteriales escasas. En el ecocardiograma se valoró solamente la presencia de hipertrofia septal aislada o concéntrica y no el crecimiento de la Aurícula izquierda o trastornos de la relajación diastólica. En el MAPA se valoró sólo la ausencia de "Dip" o caída nocturna de la PA.

Se excluyeron los pacientes que hubiesen presentado previamente daño significativo de órganos blancos, como IAM, AVE, Insuficiencias renal o cardíaca y compromiso aterosclerótico de extremidades inferiores o de carótidas.

### Resultados:

En la Tabla 1 se presenta la frecuencia de aparición de los marcadores precoces en los dos grupos de pacientes y en la Tabla 2, la frecuencia de los factores de riesgo.

Se observa que un 59% de los Pre-hipertensos (10 pac.) mostraron marcadores precoces y un 68% (34 pac) de los hipertensos en Etapa 1.

Se registraron 14 marcadores en 10 pacientes pre-hipertensos, uno sólo en 6 casos y dos en los 4 restantes. La distribución del tipo de marcador fue muy similar, por cuanto cada uno apareció 3 veces, con excepción de la microalbuminuria elevada que lo hizo 5 veces (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de aparición de marcadores precoces de Ateroesclerosis en Pre-hipertensos y en Hipertensos Etapa I.

	Pre-Hipertensos N = 17		Hipertensos Etapa I N = 47		P
	N	%	N	%	
Fondo de Ojo alterado	3	17	13	27,5	NS
Dip nocturno ausente	3	17	11	23	NS
Hipertrofia VI	3	17	19	40	0.02
Microalbuminuria	5	29	13	27,5	NS
TOTAL	14		56		

En los hipertensos en Etapa 1, se registraron 56 marcadores en 32 pacientes, cuya distribución fue también muy similar, aunque predominó la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (Tabla 1). Individualmente, 25 pac. Presentaron menos de 2 marcadores, y 7 pac., 3 o 4 marcadores simultáneamente.

Al comparar la frecuencia con que se presentaron los marcadores en ambos grupos de hipertensos, se observa que los hipertensos Etapa 1 tienen una discreta mayor frecuencia de aparición de los marcadores analizados, pero la diferencia no fue significativa con excepción de la hipertrofia ventricular izquierda ( $p < 0.02$ ).

Respecto a los factores de riesgo (FR), no hubo diferencia entre las frecuencias de aparición de ellos en ambos grupos de pacientes (Tabla 2). Individualmente la mayoría de los pacientes de ambos grupos no presentaban más de 2FR, y sólo 3 de cada grupo registraron 3 y 4 FR simultáneamente.

Tabla 2. Frecuencia de Factores de riesgo en pre-hipertensos e hipertensos etapa 1.

	Pre-Hipertensos N = 17		Hipertensos Etapa I N = 47		P
	N	%	N	%	
Tabaquismo	4	23,5	12	25,5	NS
Dislipidemia	4	23,5	15	32	NS
Diabetes	0	--	4	8	--
Obesidad	2	12	3	6	NS
Alcohol	0	--	4	8	--
Sedentarismo	10	59	33	70	NS
TOTAL	20		71		

### Discusión:

En la búsqueda de marcadores precoces de Ateroesclerosis en pre-hipertensos hemos observado su presencia en poco más de la mitad (59%) de los casos estudiados. Ello está en concordancia con la observación de otros autores,



que han comunicado estas alteraciones en pacientes con pequeñas elevaciones de la PA<sup>7,15</sup>. Similar hallazgo se registró en pacientes definidamente hipertensos, en Etapa I (Consenso 7°), pero su frecuencia fue mayor (68%). Es posible que esta diferencia tenga relación con la mayor elevación de la PA en el segundo grupo, o bien sea debido a la influencia del tiempo de evolución del estado hipertensivo. Desafortunadamente, no tenemos información de la fecha de comienzo de la HTA, pero sí podemos presumir que este factor no está relacionado con la edad de los pacientes, que en promedio y dispersión fue muy similar en ambos grupos (50 y 54 años, respectivamente).

Dado que el reclutamiento de los pacientes fue realizado al azar y simultáneamente en ambos grupos, se observó que el número de hipertensos fue mayor que el de los pre-hipertensos. Por tanto, pudiera pensarse que epidemiológicamente los pre-hipertensos son menos frecuentes. Sin embargo, los datos de la literatura muestran un porcentaje mayor de pre-hipertensos (en promedio 30 a 35%) que hipertensos iniciales (20%)<sup>16,17</sup>.

La comprobación de alteraciones precoces de daño aterosclerótico pudiera correlacionarse con la mayor o menor frecuencia de presentación de los factores de riesgo reconocidos. Sin embargo, la incidencia de FR no fue significativamente mayor en pre-hipertensos que en hipertensos, puesto que individualmente se registró un número similar de FR (2 a 4 FR en los pacientes de cada grupo) y un mismo porcentaje de ausencia de ellos (15%). En la literatura tampoco se han observado diferencias significativas en la incidencia de FR en pre-hipertensos en relación a hipertensos ya establecidos<sup>7,15</sup>.

Es preciso reconocer que hemos estudiado sólo un número reducido de marcadores (4 de ellos), en circunstancias que se han descrito otros de aparente similar importancia: aumento de la presión de pulso, aumento del tamaño y presión de aurícula izquierda, aumento del espesor de la pared carotídea, reducción de la velocidad de filtración glomerular y disfunción endotelial<sup>6,7</sup>. Esta limitación se justifica porque hemos privilegiado los marcadores técnicamente frecuentes de reconocer en la práctica clínica habitual.

De acuerdo a otras investigaciones, la presencia de marcadores precoces de daño arterial en pre-hipertensos se correlaciona con un mayor riesgo de complicaciones en comparación a sujetos normotensos<sup>15,18,19</sup>. Esta comprobación ha llevado a postular que los pacientes pre-hipertensos debieran ser considerados definitivamente hipertensos, habiéndose propuesto esta etapa como inicial y

denominada Etapa I por el Hipertensión Writing Group<sup>7</sup>.

Debemos reconocer también que nuestro criterio para definir los rangos de pre-hipertensión y aún de hipertensión Etapa I han sido eminentemente clínicos, con promedios de registro en la consulta hospitalaria. Aunque contamos simultáneamente con monitoreo Ambulatorio de 24 hrs (MAPA), no lo utilizamos para este propósito porque éste demuestra frecuentemente cifras promedio diurnas ligeramente inferiores a las registradas en la consulta hospitalaria clásica<sup>20</sup>.

Otro elemento a considerar en el establecimiento de las etapas de la Hipertensión es la gran variabilidad de las cifras de la PA y por tanto, la escasa precisión para delimitar sus etapas y para situarlas con permanencia en los rangos definidos por los Consensos<sup>13,14</sup>.

Esta problemática sustenta la sugerencia de marcadores de daño y de FR y no de las cifras de PA, habitualmente muy variables<sup>7,21</sup>.

Desde un punto de vista pronóstico, se reconoce que un gran porcentaje de pre-hipertensos que presentan uno o más FR, tienen alto riesgo de desarrollar hipertensión con cifras sobre 140/90 mmHg<sup>22</sup>. No hemos realizado un seguimiento de este grupo de pacientes, pero la presencia de un mayor número de marcadores en el grupo de hipertensos con cifras entre 140-160/90-100 mmHg, permitiría postular que ese curso evolutivo puede ser real.

Si lo anterior es válido, podría ser necesario iniciar una terapia más enérgica en los pre-hipertensos, no sólo con medidas farmacológicas y de control de los FR, sino además, con fármacos. Aunque actualmente esta conducta se preconiza en diabéticos con presiones aún normales<sup>12,21</sup>, no hay estudios comunicados que sustenten un tratamiento farmacológico precoz en los pacientes pre-hipertensos<sup>7</sup>.

Por último, como uno de los autores lo sugería hace más de una década<sup>23</sup>, la hipertensión debería ser considerada sólo como otro factor de riesgo, tal vez el más importante, de la enfermedad aterosclerótica, de modo de establecer las etapas evolutivas del proceso patológico arterial en base a los marcadores precoces de daño y a los factores de riesgo y no tan sólo en función de las cifras de PA<sup>22,23</sup>.

En suma, la aparición de marcadores precoces de daño aterosclerótico en diversos territorios en más de la mitad de los casos de pre-hipertensos e hipertensos iniciales, hace perentorio considerar la búsqueda de ellos para definir precozmente las conductas preventivas de la enfermedad aterosclerótica, tanto con medidas no farmacológicas como posiblemente también, farmacológicas.



## Referencias:

- 1.- HOLME I, ENGER SC, HELGERLAND A. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries: Statistical analysis from the Oslo Study. *Atherosclerosis* 1981; 1:250-56
- 2.- GIMBRONE M A, RESNICK N, TOPPER G T. Vascular endothelium, hemodynamics and atherogenesis. En "Vascular Endothelium". Schattauer Ed. Stuttgart. pags. 287-297.
- 3.- ROMAN O, MESAN. Arterial hypertension: end organ damage and its prevention. *Intercontinental Cardiology* 1996; 5:49-56.
- 4.- JULIUS S, JAMERSON K, MEJIA A, SCHORKA N, JONES K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risks. *JAMA*. 1990;264:354-58.
- 5.- BERLINER JA, NAVA BM, FOGELMAN AM. Atherosclerosis basic mechanism: oxidation inflammation and genetic. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
- 6.- BARJA S, ACEVEDO M, ANAIZ P, BARRIOS X, BAMBS C, GUZMAN B, et al. Marcadores de aterosclerosis temprana y síndrome metabólico en niños. *Rev Med Chile* 2009; 137:522-30.
- 7.- GILES T D, BERK B C, BLACK H R, COHN J R, KOSTIS J VB, IZZO J L, et al . Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 505-12.
- 8.- CASTELLI W P, ANDERSON K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am J Med* 1986;80: 23-32.
- 9.- POOLING PROJECT RESEARCH GROUP. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities of major coronary events. Final report of the Pooling Project Research Group. *J Chronic Dis* 1975;31.201-306.
- 10.- KANNEL W B. Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In *Hypertension, 1977* Mc Graw Hill, pags 88-91.
- 11.- MAC MAHONS S, PETO R, CUTLER J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, Part 1. Prolonged differences in blood pressure prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-73.
- 12.- HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS S, DAHLOF B, ELMFELD T, JULIUS S, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
- 13.- JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The sixth report. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
- 14.- CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
- 15.- VASAN RS, LARSON MG, LEIP EP, EVANS JC, O'DONNELL CJ, KANNEL WB, et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-97.
- 16.- AEKPLAKORN W, ABBOTT-KLAFTER J, KHONPUTSA P, TATSANAVIVAT P, CHONGSUWIVATWONG V, CHARITYALERTSAK S, et al. Prevalence and management of pre-hypertension and hypertension by geographic regions of Thailand. *J. Hypertens* 2008; 26:191-98.
- 17.- GODWIN M, PYKE A, KIRLY A, JEWER C, MURPHY L. Pre-hypertension and hypertension in a primary care practice. *Can Fam Physician* 2008; 54:1418-23.
- 18.- PITTARAS A, MYERS J, NARAYAN L, MANOLIS R. Exercise capacity is inversely associated with mortality in pre-hypertension. *Am Heart Assoc. Meeting* 2008 New Orleans.
- 19.- MAINOUS AG, EVERET CJJ, LISZKA H. Prehypertension and mortality in a national representative cohort. *Am J Cardiol*



- 2001; 94: 1496-1500.
- 20.- PRAT H, VALDES G, ROMAN O, ZARATE LH. Actualización de las recomendaciones sobre el uso de la monitorización ambulatoria de presión arterial Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión. 2009.
- 21.- ROMAN O, BADILLA M, DUSSAUBAT A M. La Hipertensión arterial ¿solo un biomarcador de la enfermedad aterosclerótica sistémica? Rev. Med Chile 2010; 138:346-51.
- 22.- VASAN R S, BEISER A, SESHADRI S, Residual life time risk for developing hypertension in middle-aged women an men: The Framingham Herat Study. JAMA 2001; 287: 1001-1010.
- 23.- ROMAN O, La enfermedad cardiovascular ¿una nueva entidad? Relación de la hipertensión arterial con ella. Bol Soc Ch Hipertens 1998; 7:3-5.



## Determinación del polimorfismo de CYP2C9\*2 y su relación con la farmacocinética de acenocumarol en voluntarios sanos.

<sup>1</sup>Carla Miranda, <sup>1,2</sup>Ángela Roco, <sup>1</sup>Joselyn Garay, <sup>1</sup>Valentina Squicciarini, <sup>1</sup>Evelyn Tamayo, <sup>3</sup>José Agúndez, <sup>4</sup>Elena García-Martin, <sup>1</sup>Jaime Sasso, <sup>1</sup>Iván Saavedra, <sup>5</sup>Dante Cáceres, <sup>1</sup>Luis Quiñones

1. Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, IFT, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Campus Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Hospital San Juan de Dios, SMSSOcc.
3. Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, España
4. Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, España
5. División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Recibido el 20 de octubre 2011 / Aceptado el 31 de noviembre 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 218 - 224

### Resumen:

**Antecedentes:** La mayoría de los pacientes que reciben tratamientos con anticoagulantes orales por periodos prolongados presentan variabilidad en la respuesta. El acenocumarol es el anticoagulante oral más prescrito en nuestro país, es biotransformado principalmente por CYP2C9 e investigaciones recientes demuestran que la variante CYP2C9\*2 es una de las responsables de la variabilidad de respuesta a acenocumarol.

**Objetivo:** Determinar las diferencias en los parámetros farmacocinéticos de acenocumarol en voluntarios que presentan la variante alélica CYP2C9\*2.

**Métodos:** Se estudiaron 24 voluntarios sanos. La detección de genotipos se realizó mediante PCR-RFLP y los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron mediante la concentración plasmática de acenocumarol usando un método validado para

UPLC-MS/MS.

**Resultados:** Del total de 24 voluntarios, 19 tenían el genotipo CYP2C9\*1/\*1 (wt/wt), 4 tenían genotipo CYP2C9\*1/\*2 (heterocigoto) y 1 voluntario tenía genotipo de CYP2C9\*2/\*2 (homocigoto recesivo). Los parámetros farmacocinéticos del acenocumarol no fueron significativamente diferentes entre los individuos con genotipo CYP2C9\*2 y CYP2C9\*1. Sin embargo, la farmacocinética de acenocumarol del individuo CYP2C9\*2/\*2 mostró diferencias relevantes con respecto a la observada en el grupo CYP2C9\*1/\*1 (tmáx aumentó 1,4 veces, ke disminuyó 1,8 veces y t1/2 aumentó 1,7 veces).

**Conclusión:** La farmacocinética de acenocumarol en el individuo con el genotipo CYP2C9\*2/\*2 refleja una potencial relevancia de este polimorfismo en el tratamiento con acenocumarol.

### Correspondencia:

Dr. Luis Quiñones S.,  
Laboratorio CQF, Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas,  
Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM,  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Carlos Schachtebeck 299, interior Quinta Normal, Santiago.  
P.O. BOX 70111, F: 56-2-6817756,  
email: lquinone@med.uchile.cl



## Relation of CYP2C9\*2 polymorphism and acenocumarol pharmacokinetics in healthy volunteers

**Background:** Most of the patients receiving anticoagulant therapy for extended periods show variability in their clinical response. Acenocumarol, the most commonly prescribed oral anticoagulant in our country, is biotransformed mainly through CYP2C9 and recent research shows that CYP2C9\*2 variant is partly responsible for the variable response to acenocumarol.

**Aim:** to determine pharmacokinetics parameters of acenocumarol in volunteers exhibiting the CYP2C9\*2 polymorphic variant.

**Methods:** Genotype detection was performed using PCR-RFLP and pharmacokinetics parameters were obtained from the acenocumarol concentrations, using a UPLC-MS/MS validated method. The project was approved by the institutional Ethics Committee of the University of Chile's Faculty of Medicine.

**Results:** 19 out of 24 volunteers had the CYP2C9\*1/\*1

genotype, 4 the CYP2C9\*1/\*2 genotype (heterozygous) and 1 subject had the CYP2C9\*2/\*2 genotype (recessive homozygous). No statistically significant differences between acenocumarol pharmacokinetics parameters of CYP2C9\*2 compared to those with normal variant, CYP2C9\*1 were observed. However, a single individual with the CYP2C9\*2/\*2 genotype showed different pharmacokinetics parameters:  $t_{max}$  and  $t_{1/2}$  were increased 1.4 and 1.7 times, respectively, and  $kl$  was 1.8 times lower compared to the group with the CYP2C9\*1/\*1 genotype.

**Conclusion:** There are clear differences in genotype-dependent acenocumarol pharmacokinetics in individuals with the CYP2C9\*2/\*2 genotype, reflecting a potential relevance of this polymorphism in anticoagulation with acenocumarol.

**Keywords:** Pharmacogenetics, CYP2C9\*2, anticoagulants, acenocumarol.

### Introducción

En la experiencia clínica actual se sabe que, en general, los fármacos son eficaces sólo entre un 25 a un 60% de los pacientes, por lo tanto, es considerable el número de casos en los que se observa falla terapéutica o se presentan reacciones adversas<sup>1-3</sup>. Esta variabilidad entre individuos es multifactorial, pero en la actualidad se conoce que la información predeterminada genéticamente es responsable entre un 25 a un 95% de la variabilidad de la respuesta a medicamentos, lo que es el foco principal de estudio de la Farmacogenética<sup>1-4</sup>, en especial para aquellos fármacos con una concentración plasmática mínima o un índice terapéutico estrecho, como son por ejemplo warfarina, acenocumarol o fenitoína<sup>1-3;5;6</sup>.

Las enzimas del citocromo P450 (CYP) que realizan la biotransformación de fármacos y otros xenobióticos pertenecen a tres familias CYP1, CYP2 y CYP3. Presentan en humanos un alto número de variables alélicas que podrían conducir a la supresión, disminución o aumento del metabolismo de fármacos. Por ende, es necesario conocer su variación en un individuo para ajustar a una terapia farmacológica individualizada, más eficaz y más segura<sup>7-9</sup>.

Entre las enzimas P450, CYP2C9 es una isoenzima que metaboliza aproximadamente el 15% de los medicamentos y que presenta polimorfismos genéticos que conducen a alteración de su actividad. El alelo silvestre es conocido como CYP2C9\*1 y se denomina



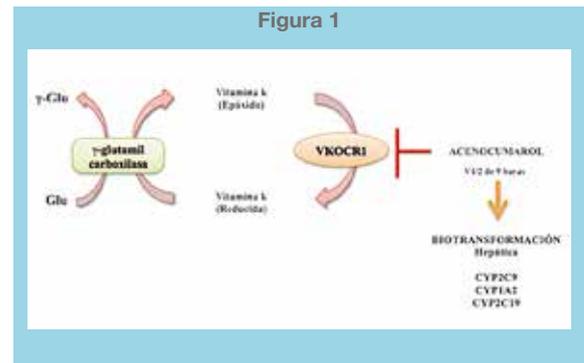
CYP2C9\*2 cuando se produce un cambio nucleotídico o SNP (single nucleotide polymorphism) de una citosina por una timina en la posición 430 del gen (C430T) lo que conlleva a un cambio aminoacídico en la proteína de Arginina por Cisteína en la posición 144 de la secuencia de la enzima (rs1799853), esta mutación provoca que la variante \*2 presente alrededor de 8 veces menor actividad que la enzima normal<sup>10, 11</sup>. En poblaciones caucásicas se ha encontrado una frecuencia para esta variante de alrededor de un 19% para el genotipo heterocigoto (CYP2C9\*1/\*2) y un 3% para el genotipo homocigoto recesivo (CYP2C9\*2/\*2)<sup>12, 13</sup>, similar a lo encontrado por nuestro grupo de investigación (12% para \*1/\*2 y un 4% para \*2/\*2) en 260 personas chilenas analizadas (datos no publicados).

En el tratamiento con anticoagulantes orales se observa una gran variabilidad en la respuesta debido a su estrecho margen terapéutico, una gran unión a proteínas plasmáticas (97%), influencia de la dieta (consumo vitamina K) y a un gran número de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por esta razón es un área de vital importancia para individualizar la dosis diaria de cada paciente<sup>14</sup>.

Uno de los anticoagulantes orales más prescritos es el acenocumarol (Figura 1), el cual presenta mayor actividad que la warfarina<sup>14, 15</sup>. Se absorbe vía oral con rapidez, con una biodisponibilidad sistémica de un 60% como mínimo. Las enzimas involucradas en el metabolismo de acenocumarol son CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19<sup>14</sup>. Investigaciones previas demuestran que CYP2C9 representa el 14% de la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica<sup>14, 15</sup>, por lo que no es posible establecer una correlación entre las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y el nivel de protrombina o INR. Por lo tanto, determinar las variaciones genéticas interindividuales que explican las diferencias en la respuesta permitiría llevar un buen control de la terapia e indicar prescripción apropiada.

En Chile no existen estudios que hayan demostrado que la presencia de variaciones alélicas en CYP2C9 altere los parámetros farmacocinéticos de acenocumarol. De acuerdo a los antecedentes propuestos se busca implementar un método confiable, rápido y reproducible que permita la detección de la variante CYP2C9\*2, el cual corresponde al polimorfismo con mayor relevancia clí-

nica y además, relacionar la presencia de esta variante a cambios en los parámetros farmacocinéticos de acenocumarol en voluntarios sanos.



Mecanismo de acción y biotransformación de acenocumarol. VKORC1: vitamina K epóxido reductasa.

### Materiales y Métodos

**Materiales:** Como medicamento de estudio se utilizó comprimidos de 4 mg de acenocumarol (Neo Sintrom®) de Laboratorio NOVARTIS. Los reactivos, solventes y material cromatográfico fueron adquiridos en Merck Química S. A. Las muestras de sangre se tomaron mediante una bránula ante braquial (Beckton & Dickinson, 18 G).

En la técnica de PCR-RFLP se utilizaron partidores, dNTPs, Taq ADN Polimerasa (Invitrogen, Brasil), enzima de restricción AvaII (Eco47I) (Fermentas, USA), marcador de peso molecular 100-1000pb Hyperladder IV (Bioline, USA). La purificación del ADN de sangre periférica se realizó con un sistema comercial (Roche Diagnostics GmbH, Alemania).

**Voluntarios:** Para el presente estudio, luego de la obtención de una autorización ética, los voluntarios fueron llamados vía página web del laboratorio ([www.ift.cl](http://www.ift.cl)), informados y consultados acerca de su voluntad de participar en el estudio, firmando un documento de consentimiento informado y autorizando una serie de exámenes para constatar su estado de salud. Estos exámenes incluyeron: examen físico completo, hemograma y VHS, tiempo de protrombina, orina completa, VIH, hepatitis B y C, screening de drogas de abuso, glicemia, uremia, proteinemia, fosfatasa alcalinas, bilirubinemia, transaminasas oxálica



y pirúvica y creatinemia. En el caso de las mujeres, se les practicó además un test de embarazo.

Se seleccionaron 24 voluntarios sanos (Tabla I) adultos originarios de Chile, hombres y mujeres de edades entre 18 y 55 años con apellidos hispanoamericanos y masa corporal (IMC) entre 19 y 30 Kg/m<sup>2</sup>, no fumadores, ni consumidores de drogas de abuso o alcohol, sin alergias a medicamentos y sin terapias concomitantes, además no debieron ingerir fármacos al menos dos meses antes del estudio. Finalmente, aquellos que presentaron rangos normales en los exámenes de laboratorio y después de previo examen físico (incluye la razón del índice normalizado de tiempo de protrombina (INR) entre 1 y 1,25), fueron declarados aptos para participar en el estudio.

Tabla I: Características demográficas de los voluntarios sometidos a una monodosis de acenocumarol.

Genero	Mujeres	Hombres	Total
Número	13	11	24
Edad / años	24,9 ± 0,6	24,1 ± 0,3	24,5 ± 0,3
Peso / Kg	60,8 ± 0,6	72,3 ± 0,6	66,1 ± 0,3
Altura / m	1,598 ± 0,003	1,8 ± 0,7	1,678 ± 0,004
IMC / Kg/m <sup>2</sup>	23,8 ± 0,2	22,9 ± 0,1	23,39 ± 0,08

Los voluntarios estuvieron en ayunas (mínimo 12 horas) e ingirieron una dosis oral de 4 mg de acenocumarol con 250 mL de agua purificada. Las muestras de sangre periférica se recolectaron en tubos que contenían heparina sódica en los siguientes intervalos de tiempo: tiempo 0 (antes de administrar la droga), 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 6,0; 8,0; 11,0 y 24 horas post ingesta de acenocumarol. El plasma se obtuvo mediante centrifugación a 2.000 rpm en centrífuga refrigerada. Además, se recolectó una muestra en tubo que contenía EDTA para el análisis genotípico.

Los voluntarios estuvieron reclusos 14 horas en el centro y fueron atendidos por todo el equipo profesional, la alimentación fue diseñada por una nutricionista sobre la base de lo aconsejado por el médico. El médico llenó un formulario de reportes clínicos para cada voluntario que incluía una ficha de reacciones adversas a medicamentos

(RAM), exámenes clínicos y de laboratorio.

**Aspectos éticos:** El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y fue desarrollado de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y la declaración de Helsinki <sup>16;17</sup>.

**Determinación de CYP2C9\*2 mediante PCR-RFLP:** Se determinaron las variantes genéticas de CYP2C9\*2 en los 24 voluntarios sanos mediante la técnica PCR-RFLP utilizando una adaptación del método de Adithan et al, 2003 <sup>18</sup>, en el cual se utilizan los siguientes partidores de ADN: directo (5'-TACAAATACAATGAAAATATCATG-3') e inverso (5'-CTAACAACCAGACTCATAATG-3') <sup>19</sup>. Posteriormente, el amplicón obtenido fue sometido a digestión con la enzima de restricción *Ava*II.

**Determinación cuantitativa de acenocumarol en plasma:** Se validó el método de Huang et al, 2008 de Cromatografía Líquida de Ultra Resolución, acoplada a espectrometría de masa (UPLC-MS/MS) con modificaciones <sup>20</sup>. Se definió con respecto a la estabilidad, selectividad, sensibilidad, exactitud, precisión, recuperación, linealidad, reproducibilidad siguiendo la guía de FDA <sup>21</sup>.

El sistema cromatográfico consistió en un detector Quatro Micro API, Modelo ESCI Multimode-Ionization, Micromass y una unidad UPLC Acquity (Ultra Performance LC), un sistema Sample Manager and Binary Solvent Manager marca Waters. La columna utilizada fue una Acquity UPLC BEH HILIC 1.7 μm 2.1 x 50 mm, Waters.

**Farmacocinética:** Los parámetros farmacocinéticos correspondientes a concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) y tiempo máximo (t<sub>máx</sub>), área bajo la curva de concentraciones plasmáticas hasta 24 horas, ABC (0 - t) y hasta tiempo infinito, ABC (0 - ∞), tiempo de vida media (t<sub>1/2</sub>) y constante de eliminación (k<sub>e</sub>), fueron determinados a partir de los datos obtenidos de las curvas de niveles plasmáticos de la droga en el tiempo post administración. Para ello se utilizó el procedimiento pk examine del paquete estadístico STATA 10.0, el cual es independiente de los modelos compartimentales [STATA 2007].

**Análisis Estadísticos:** Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se realizaron con el programa STATA, TX V10, 2007. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism versión 4.00 y el programa estadístico STATA 10.

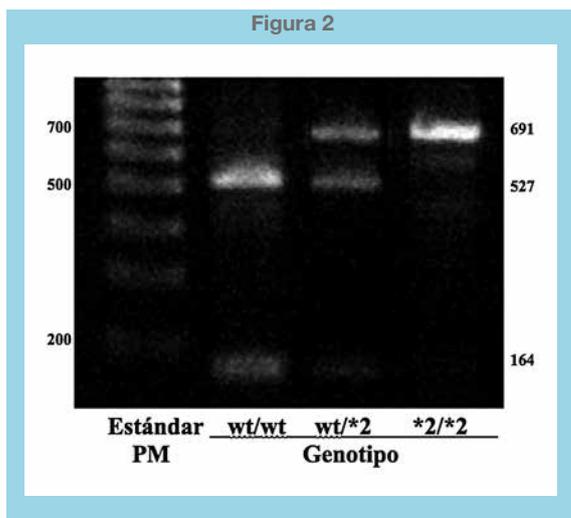
Se aplicó una prueba de Shapiro Wilk a los datos de los



parámetros farmacocinéticos, luego fueron comparados usando ANOVA de una vía con post test de Dunnett. Se aplicó una prueba paramétrica de modelo de regresión lineal ( $Y = \alpha + \beta_1 \text{ gen} + \beta_2 \text{ género} + \beta_3 \text{ imc} + \beta_4 \text{ edad} + e$ ). Los datos se reportaron como promedio y con un 95% de intervalo de confianza (CI 95%).

### Resultados

Los resultados obtenidos en el grupo de estudio mostraron que del total de 24 voluntarios, 19 poseen genotipo CYP2C9\*1/\*1 (wt/wt), 4 voluntarios poseen genotipo CYP2C9\*1/\*2 (heterocigoto) y 1 voluntario con genotipo de CYP2C9\*2/\*2 (homocigoto recesivo) (Figura 2).



Patrón electroforético del polimorfismo genético estudiado. Después de la digestión del producto de la PCR con la enzima de restricción *Ava*II se observaron fragmentos de 527 y 164 pb para el genotipo silvestre (CYP2C9\*1/\*1), de 691, 527 y 164 pb para el genotipo heterocigoto (CYP2C9\*1/\*2) y 691 pb para el genotipo homocigoto mutado (CYP2C9\*2/\*2).

Todos los voluntarios terminaron el estudio satisfactoriamente, de acuerdo con el protocolo. El análisis estadístico de comparación entre grupos de genotipos mostró que no se alcanza a observar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de individuos por genotipo y los parámetros farmacocinéticos estudiados.

Las variables antropométricas no influyeron mayormente esta evaluación, debido a que no existieron diferencias relevantes entre los grupos en cuanto a la edad y peso. El resultado de los parámetros farmacocinéticos estudiados ( $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $k_e$  o ABC) entre los diferentes grupos de genotipos se muestran en la Tabla II.

Tabla II: Parámetros farmacocinéticos de acenocumarol de los voluntarios según su genotipo.

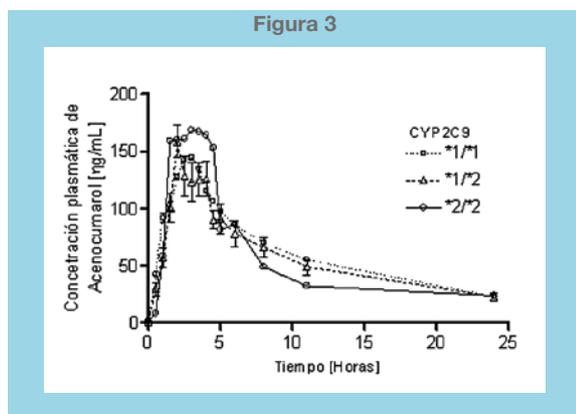
Parámetros Farmacocinéticos	*1/*1	CYP2C9 *1/*2	*2/*2
N	19	4	1
$C_{máx}$ / g/mL-1	189 ± 2	178 ± 10	168
$t_{máx}$ / h	2,13 ± 0,04	2,25 ± 0,02	3
$k_e$ / h-1	0,069 ± 0,001	0,065 ± 0,002	0,038
$t_{1/2}$ / horas	10,8 ± 0,2	10,7 ± 0,3	18,5
ABC <sub>0-24</sub> / g*hmL-1	1368 ± 23	1162 ± 122	1253
ABC <sub>0-∞</sub> / g*hmL-1	1736 ± 32	1522 ± 180	1887

### Discusión

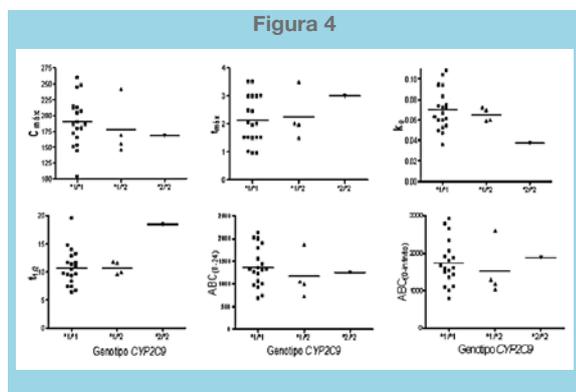
Los anticoagulantes orales se utilizan para la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos. En Chile la política de salud establece como tratamiento administrar acenocumarol a personas de 15 años y más que presenten un accidente cerebrovascular isquémico (Guía GES, MINSAL), por lo que existe un amplio número de pacientes prescritos durante períodos prolongados con anticoagulantes antagonistas de vitamina K.

La determinación de la dosis terapéutica apropiada de estos fármacos para los pacientes es compleja, esto hace que cobre interés determinar factores que puedan predisponer a estos individuos experimentar hemorragias severas. Por ello determinar las variaciones genéticas interindividuales que explican las diferencias en la respuesta a medicamentos, permitirá llevar un control de la terapia y una prescripción apropiada.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los parámetros farmacocinéticos de los voluntarios agrupados por genotipo, esto es, con genotipo CYP2C9\*2 con respecto a los voluntarios con genotipo CYP2C9\*1 (Figura 3 y 4). Esta falta de asociación estadística se debe en gran medida a que se encontró tan sólo 1 individuo con genotipo CYP2C9\*2/\*2 (doble mutado) en donde la manifestación de la falta de expresión de la enzima resultaría más evidente dado que en individuos CYP2C9\*1/\*2 (heterocigotos) la presencia del gen normal en uno de los alelos podría ser suficiente para que el organismo produzca la enzima necesaria y alcance así a metabolizar de manera semi-normal el acenocumarol. Ello se podría explicar debido a que el alelo silvestre se encuentra en un ambiente genético de activa transcripción (sin imprinting, represores, etc.)<sup>22</sup>.



Curva farmacocinética promedio según genotipo para CYP2C9. Los datos están expresados como promedios  $\pm$  SEM.



Gráficos de los parámetros farmacocinéticos de acenocumarol según su genotipo del voluntarios.

Sin perjuicio de lo anterior, la farmacogenética busca, a partir de la información genética de un individuo, predecir cómo éste va a responder frente a un tratamiento farmacológico, por lo tanto, el análisis individual cobra gran relevancia. En este aspecto, resulta muy interesante analizar el individuo que presenta genotipo CYP2C9\*2/\*2 de manera comparativa con respecto al promedio de las curvas farmacocinéticas de los voluntarios con genotipo CYP2C9\*1/\*1. La exclusiva presencia del alelo mutado del gen CYP2C9 (\*2) modifica los parámetros farmacocinéticos, encontrándose que el  $t_{máx}$  se ve aumentado 1,4 veces en aproximadamente una hora, la  $k_e$  se ve disminuida 1,8 veces y el  $t_{1/2}$  aumentado 1,7 veces. Esto sugiere una clara tendencia de menor eliminación del medicamento en este individuo con genotipo homocigoto mutado para CYP2C9\*2. En concordancia con esto, estudios realizados por el grupo Benusiglio et al, en el 2007 encontraron que la dosis requerida de acenocumarol en personas con genotipo CYP2C9\*1/\*2 debe ser reducida en un 8 a 16%<sup>23</sup>. Otro grupo encontró en 145 pacientes con genotipo CYP2C9\*2 una dosis óptima de acenocumarol significativamente más baja que en los con genotipo CYP2C9\*1 ( $2,12 \pm 0,96$  mg/día,  $p < 0,001$ )<sup>24</sup>. También se ha descrito que existe una mayor aparición de complicaciones hemorrágicas menores en los pacientes con el alelo \*2 que en otros pacientes sin la variable ( $p < 0,005$ , OR = 1,99 [IC: 1,20 a 3,33])<sup>24;25</sup>. Sin embargo, el grupo de Saraeva et al, en el 2007 no encontró una relación estadística al presentar un genotipo CYP2C9\*2<sup>26</sup>.

De acuerdo a lo anterior, junto a los datos encontrados por nuestro grupo y frente a las investigaciones reportadas por otros grupos de investigación, es posible sugerir que el estudio de las variantes de CYP2C9 es de alta conveniencia para la terapia personalizada de acenocumarol en pacientes con genotipos mutados.

## Referencias:

- EVANS W, RELLING M. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286: 487-491.
- INGELMAN-SUNDBERG M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med 2001; 250: 186-200.
- SCHUETZ E. Induction of cytochromes P450. Curr drug Metab 2001; 2: 139-47.
- PIRMOHAMED M, PARK B. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. Toxicology 2003; 192: 23-32.
- ROGERS J, NAFZIGER A, BERTINO J. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. Am J Med 2002; 113: 746-50.



6. DALY A, KING B. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 247-252.
7. SMITH D, ABEL S, HYLAND R, JONES B. Human cytochrome P450s: selectivity and measurement in vivo. *Xenobiotica* 1998;28:1095-1128.
8. SHIMADA T, YAMAZAKI H, MIMURA M, INUI Y, GUENGERICH F. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 414-423.
9. CLARKE S. In vitro assessment of human cytochrome P450. *Xenobiotica* 1998; 28: 1167-1202.
10. AITHAL G, DAY C, KESTEVEN P, DALY A. Early report Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-719.
11. RETTIE A, WIENKERS L, GONZALEZ F, TRAGER W, KORZEKWA K. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 39-42.
12. YASAR U, ELIASSON E, DAHL M, JOHANSSON I, INGELMAN-SUNDBERG M, SJÖQVIST F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 628-631.
13. GARCÍA-MARTÍN E, MARTÍNEZ C, LADERO J, GAMITO F, AGÜNDEZ J. High frequency of mutations related to impaired CYP2C9 metabolism in a Caucasian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 47-49.
14. GADISSEUR A, VAN DER MEER F, ADRIAANSEN H, FIHN S, ROSENDAAL F. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002; 117: 940-946.
15. UFER M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1227-1246.
16. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2008.
17. Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, ICH. 1996.
18. ADITHAN C, GERARD N, VASU S, BALAKRISHNAN R, SHASHINDRAN C, KRISHNAMOORTHY R. Allele and genotype frequency of CYP2C9 in Tamilnadu population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 707-709.
19. SULLIVAN-KLOSE T, GHANAYEM B, BELL D, ZHANG Z, KAMINSKY L, SHENFIELD G, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 341-349.
20. HUANG C, YANG J, DU Y, MIAO L. Measurement of free concentrations of highly protein-bound warfarin in plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its correlation with the international normalized ratio. *Clin Chim Acta* 2008; 393: 85-89.
21. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 2001.
22. KUPIEC T, SHIMASAKI C. Pharmacists should be on the leading edge of "personalized medicine". *America's Pharm* 2010;20-24.
23. BENUSIGLIO P, DESMEULES J, DE MOERLOOSE P, DAYER P. Oral anticoagulation and pharmacogenetics: importance in the clinical setting. *Revue médicale suisse* 2007; 3: 2030, 2033-4, 2036.
24. MARK L, MARKI-ZAY J, FODOR L, HAJDARA I, PARAGH G, KATONA A. Cytochrome P450 2C9 polymorphism and acenocoumarol therapy. *Kardiol Pol* 2006; 64: 397-402.
25. MÁRK L, MÁRKI-ZAY J, FODOR L, KONDACS A, PARAGH G, KATONA A. Significance of cytochrome P450 2C9 genotype for the bleeding complications in patients treated with acenocoumarol. *Orv Hetil* 2005; 146: 739-43.
26. SARAIEVA R, PASKALEVA I, DONCHEVA E, EAP C, GANEV V. Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 641-9.

# VALAX<sup>®</sup>

VALSARTAN / SAVAL

# VALAX<sup>®</sup>-D

VALSARTAN HIDROCLOROTIAZIDA / SAVAL

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

*Terapia  
antihipertensiva  
con calidad  
SAVAL*

**Presentaciones:**

**VALAX<sup>®</sup>** : Envases con 80 mg, 160 mg y 320 mg de Valsartán.

**VALAX<sup>®</sup>-D** : Envase con 160 mg de Valsartán y 12,5 mg de Hidroclorotiazida.  
Envase con 160 mg de Valsartán y 25 mg de Hidroclorotiazida.

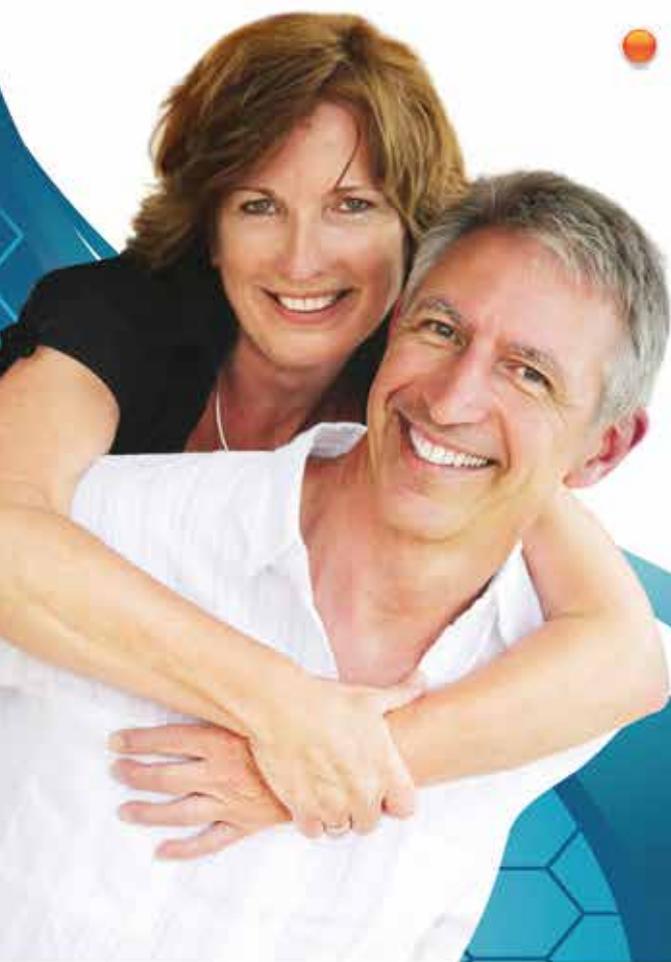
Información completa para prescribir distribuida a través de nuestros representantes de venta.  
Material exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

# Rux<sup>®</sup>

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**



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.



## Conocer costos en atención de salud: Una necesidad imperativa

Jorge Jiménez<sup>1</sup> y Camilo Cid<sup>2</sup>

1. Profesor de Salud Pública PUC, ex Ministro de Salud, Master of Public Health (Johns Hopkins University), Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina PUC.

2. Doctor en Economía (Universität Duisburg-Essen), Profesor Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina PUC

Recibido el 24 de septiembre 2011 / Aceptado el 22 de noviembre 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 227 - 229

### Introducción:

En esta edición de la revista chilena de cardiología se publica un interesante trabajo de investigación operacional económica que compara los costos asociados al tratamiento protocolizado de pacientes hipertensos en un hospital tipo IV del Servicio de Salud de Ñuble<sup>1</sup>. Más allá del mérito de los autores al poder aplicar técnicas de contabilidad de costos en un establecimiento de la red pública de salud, es interesante poder comentar algunos elementos que surgen de la información recogida, de los métodos aplicados y de la necesidad de poder financiar adecuadamente los prestadores en el ámbito de los servicios públicos.

La tradicional queja de que los números del ente financiero público, FONASA (Fondo Nacional de Salud) están subestimados en relación a los costos reales enfrenta en esta evaluación una prueba interesante. Mucho de la llamada “deuda hospitalaria”, fenómeno recurrente en el sistema público desde hace décadas, es probablemente también parte de este mismo síndrome. La suma final del ejercicio financiero de los establecimientos genera déficits operacionales que llegan a representar hasta un 15 a 20% de los presupuestos anuales de los hospitales, especialmente aquellos más complejos<sup>2</sup>. No obstante, se debe tener en cuenta que no todo el presupuesto que se dirige a los hospitales opera a través de aranceles y que, a su vez, la deuda no depende sólo de ellos; por ejemplo, la deuda depen-

de también del hecho que el presupuesto se reajusta (inflacionariamente) con inflatores que impone el Ministerio de Hacienda que son menores que el IPC general, produciéndose una importante pérdida del poder adquisitivo presupuestario año tras año, sólo por este hecho casi trivial. En cualquier caso, es claro que las actividades en los hospitales públicos son el resultado de la atención de las distintas necesidades de salud de la población, asociada a cada uno de ellos, las que varían dependiendo de las condiciones de riesgo sanitario, incluyendo en ellas a las condiciones socio-demográficas y de pobreza. La hipótesis permite señalar que la existencia de deuda responde a una insuficiencia de recursos resultado de una demanda por atenciones de salud que no es completamente financiada por las transferencias presupuestarias.

Las implicancias políticas de estos resultados financieros deficitarios son materia de juicio negativo sobre la eficiencia del sistema público de salud y generan debates recurrentes sobre la calidad de las prestaciones y del uso inadecuado de los recursos. Ello lleva a conclusiones muchas veces interesadas por parte de quienes pretenden, en abstracción de las limitaciones verdaderas de cada situación, a decir que en otros modelos de gestión, como podría ser uno privatizado total o parcialmente, son más eficientes.

Otros comentaristas pueden decir desde una vertiente más macro, que un país como Chile, con expectativas

---

### Correspondencia:

Dr. Jorge Jiménez  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Santiago  
E-mail: [jjimenez@med.puc.cl](mailto:jjimenez@med.puc.cl)



de vida al nacer cercanas a los 78 y 80 años y gastos públicos en salud per cápita del orden de 550 USD anuales promedio, son de una alta eficiencia social comparados con otros países de desarrollo avanzado. Todo depende desde el ángulo que se mire el fenómeno. Es importante acotar, sin embargo, que estos cuocientes ventajosos son producto de un mayor énfasis en lo preventivo, de menor costo y mayor efectividad, que en lo curativo. Los años de vida saludables ganados por el sistema de salud chileno, son por así decirlo, más baratos que aquellos que se obtienen en otros países de mayor gasto agregado, principalmente por una mayor densidad de costos de atención médica.

#### **Costos Reales versus Costos Protocolizados**

Los autores del trabajo en análisis comparan el valor resultante de asignar los aranceles de la Modalidad de Atención Institucional (MAI) del FONASA a la canasta de prestaciones para la hipertensión arterial de manejo ambulatorio, de por sí arbitraria y, por lo tanto, no siempre representativa de lo que ocurre en todos los casos la totalidad de las veces, por ello existe siempre una probabilidad de diferencias entre las normas y protocolos y la valorización de ellos. Además, los costos del arancel suponen promedios nacionales, por lo que siempre se encontrarán diferencias en las comparaciones, que no debiesen llamar a alarma, siempre y cuando, se encuentren dentro de un rango razonable.

Pero, aún cuando el arancel de la MAI no es directamente comparable con una canasta GES, los autores anotan un costo real significativamente distinto al costo estimado por FONASA para el caso de la Hipertensión, ellos anotan que a nivel unitario las mayores diferencias se observan en la asignación del valor hora profesional de enfermera y nutricionista y en algunos exámenes de laboratorio como el hematocrito y orina. En el total la mayor preponderancia la tienen los recursos humanos de ahí que esta información es preocupante. No obstante, es explicable que en el método de asignación de valor proporcional a cada paciente controlado, existan estas diferencias en valor de recurso humano ya que el valor unitario puede depender del número de controles que cada profesional realice y en el caso de los exámenes, realizados en baja frecuencia y con métodos no automatizados (por lo tanto menos costosos), se generen tales diferencias. Por otra parte, ellos señalan que los costos estimados a través de las guías clínicas de las GES se acercan a lo calculado

cuando las etapas de la enfermedad se encuentran en rangos leves en usuarios de bajo riesgo, pero no coinciden en las etapas de mayor riesgo, en las cuales sobrepasan los valores estimados por Fonasa.

Ciertamente el arancel Fonasa está construido sobre estudios de costos, el último de ellos fue realizado en el año 2001, pero los cambios en la práctica clínica, los cambios tecnológicos son demasiados acelerados como para mantener la estructura intacta en 10 años (y en menos también), incluso en el tiempo transcurrido los cambios demográficos y de riesgos sanitarios ocurridos en la población tienen que influir en la intensidad de uso de los factores. El cambio de los precios de los factores, por mucho que se use la inflación, probablemente tampoco se vea reflejado ya que, como se sabe, los precios de los insumos en salud aumentan más rápido que el IPC y, por otro lado, costos de los recursos humanos, que hacen en promedio cerca del 70% de ellos, están sujetos a las pujas por mejoramientos salariales que se han venido produciendo de cuando en cuando en el sector público de salud.

#### **Conclusiones:**

Los estudios de costos son indispensables en salud, al igual que en cualquier industria, ya que permiten el control y la planificación de las entidades y de sus financiadores. Sus complejidades son mayores que los de la producción de manufacturas por cierto, pero no por ello imposibles. Es preciso afinar siempre las metodologías y declarar los supuestos para tener un juicio sobre la cercanía con la realidad, lo mismo que desarrollar sistemas de información que sigan a los pacientes y sistemas de contabilidad de costos para la valoración de los costos indirectos. Los estudios de costos para las prestaciones básicas deberían ser repetidos al menos cada dos años para tener una apreciación global del manejo financiero de un hospital o un sistema de atención primaria. Además, junto con reconocer los costos reales hace falta adoptar mecanismos elementales para fomentar la eficiencia de la producción de los hospitales, como el modelo de pagos que usa los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) y sus valorizaciones para asignar recursos a los hospitales pagando por desempeño o su equivalente para la atención ambulatoria.

Es sumamente alentador saber que es posible realizar investigación operacional en una situación periférica como es la de un hospital tipo IV, meritorio y



necesario. Aquí observamos igualmente la energía que otorgan los méritos de los profesionales entrenados en gestión y finanzas en desempeño en los establecimientos de salud.

Evaluar críticamente el impacto de una reforma emblemática, como la de las garantías de 2005 es también una tarea indispensable. Esta reforma justificó un incremento importante en el gasto público en salud con

el argumento de la evidencia, la focalización, la priorización y la equidad. La sociedad tiene derecho a saber si esta decisión de política sanitaria fue acertada, si está bien implementada y si sus resultados son favorables. Muchas otras condiciones garantizadas en el Plan de Garantías Explícitas deberían ser analizadas, como ha sido el hecho del Infarto Agudo del Miocardio<sup>3</sup>.

### Referencias:

1. GUTIÉRREZ CG Y MEDINA A. Comparación de los costos reales anuales asociados al manejo ambulatorio de los pacientes hipertensos del programa cardiovascular en el hospital comunitario de Bulnes con el pago de prestaciones de FONASA. *Rev Chil Cardiol* 2011; 30: 207 - 211
2. <http://www.directoriosalud.cl/html/?tag=deuda-hospitalaria>
3. NAZZAL N C, CAMPOS T P, CORBALÁN H R, LANAS Z F, BARTOLUCCI J J, SANHUEZA C P, et al, Impacto del plan AUGE en el tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio con supradesnivel ST, en hospitales chilenos. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1231-1239



## Tratamiento del Tabaquismo.

Sergio Bello

Instituto Nacional del Tórax

Recibido el 17 de noviembre 2011 / Aceptado el 16 de noviembre 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 230 - 239

### Introducción:

El consumo de tabaco continúa siendo la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en el mundo. De acuerdo a la Organización mundial de la Salud (OMS) es un factor de riesgo de seis de las ocho causas principales de mortalidad <sup>1</sup>, destacando las enfermedades cardiovasculares como las más significativas. Se ha visto que los fumadores mueren en promedio 10 años antes que los no fumadores y que la cesación del consumo de tabaco a los 60, 50, 40 o 30 años aumenta la expectativa de vida en 3, 6, 9 o 10 años respectivamente <sup>2</sup>.

En Chile se estima como factor causal de 15.000 muertes anuales, que constituyen el 17% de todas las muertes <sup>3</sup>. Estas cifras están condicionadas porque en el país existe una alta prevalencia de consumo, tanto en adultos como en jóvenes <sup>4,5</sup> teniendo el triste récord de ser el país de las Américas con el más alto consumo entre los jóvenes <sup>6</sup>.

Dada la gravedad del problema, la OMS propició un tratado internacional de salud pública para el control de esta epidemia en el mundo, que culminó con la aprobación, en el año 2003, del Convenio Marco de Control del Tabaco. En Chile este tratado fue aprobado en Marzo de 2005.

Bajo estos lineamientos la OMS, en el año 2008, lanzó la iniciativa MPOWER <sup>7</sup>, que resume las estrategias que se deben implementar para el control del tabaco a nivel internacional. Los seis puntos esta estrategia consisten en:

- **Monitoring:** Vigilar el consumo de tabaco y las medidas

de prevención

- **Protecting:** Proteger a la población de la exposición al humo de tabaco
- **Offering:** Ofrecer ayuda para el abandono del consumo de tabaco
- **Warning:** Advertir de los peligros del tabaco
- **Enforcing:** Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio
- **Raising:** Aumentar los impuestos al tabaco

En este contexto, las ayudas para dejar de fumar aparecen como uno de los pilares para el control del tabaquismo, donde los profesionales del equipo de salud tienen una gran responsabilidad.

En este artículo se presentan las bases de los mecanismos de adicción al tabaco, un enfoque general de su tratamiento y las terapias psicosociales y farmacológicas disponibles hoy en día.

### Tabaquismo, enfermedad adictiva crónica.

Desde 1988, año en que se publicó el Informe del Cirujano General de los EEUU, titulado "Adicción a la Nicotina" <sup>8</sup>, existe sólida evidencia de la condición adictiva del consumo de tabaco. Las principales conclusiones de ese informe fueron que el tabaco es adictivo, que la nicotina es la droga que causa la adicción y que el proceso psicofarmacológico involucrado en esta adicción es similar al de otras drogas, tales como la heroína o la cocaína.

#### Correspondencia:

Dr. Sergio Bello S.  
Instituto Nacional del Tórax  
JM Infante 717, Providencia  
Santiago  
Fono: 5754895  
E-mail: sbello@torax.cl



En la actualidad, la capacidad adictiva del tabaco está fuera de toda duda y se considera que el tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica que pertenece al grupo de las adicciones, clasificada dentro del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV) de la American Psychiatric Association<sup>9</sup>. Según esta clasificación, la dependencia a la nicotina se diagnostica por la presencia de 3 o más de los siete criterios propuestos (Tabla 1), durante un período continuo de 12 meses. A su vez se especifican los criterios para el diagnóstico de la abstinencia de nicotina (Tabla 2). La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la OMS también incluye el tabaquismo dentro de los “Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo del tabaco”, en la sección F17, cuyos criterios son muy similares a los del DMS IV: en vez de 7 criterios se condensan en 5 y se agrega un sexto en relación al deseo intenso por consumir la sustancia<sup>10</sup>.

**Tabla 1: Criterios DSM-IV de Dependencia a la Nicotina**

1.	Tolerancia: disminución del efecto con una cantidad constante de tabaco, con necesidad de cantidades crecientes para conseguir el efecto deseado
2.	Abstinencia: aparición de un síndrome de abstinencia característico ante la falta de tabaco
3.	Fumar cantidades mayores o por un período más largo que el que se desea
4.	Deseo persistente de fumar e intentos fallidos para disminuir o interrumpir el consumo
5.	Utilizar considerables períodos de tiempo en actividades relacionadas con la obtención o el consumo del tabaco
6.	Reducción de actividades sociales, laborales o recreativas por fumar
7.	Continuar fumando a pesar de tener conciencia del daño que ocasiona a la salud

**Tabla 2: Criterios DMS-IV del Síndrome de Abstinencia de Nicotina**

1.	Consumo de nicotina durante al menos algunas semanas
2.	La interrupción brusca o disminución de la cantidad de nicotina consumida, produce al menos 4 de los siguientes síntomas en las 24 horas siguientes: a. Animo distórfico o depresivo b. Insomnio c. Irritabilidad, frustración, ira d. Ansiedad e. Dificultades de concentración f. Inquietud g. Disminución de la frecuencia cardíaca h. Aumento del apetito o del peso
3.	Los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social o laboral del individuo
4.	Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

El origen de la adicción es multifactorial, implicando factores biológicos, genéticos, psicológicos y sociales. Las manifestaciones clínicas dependen de las características individuales de personalidad de cada individuo, así como de las circunstancias socio-culturales que lo rodean. El síntoma principal es la necesidad imperiosa o compulsiva de volver a consumir tabaco para experimentar la recompensa que produce y además evitar el síndrome de abstinencia.

Si bien el tabaco contiene miles de sustancias, es la nicotina la que más frecuentemente se asocia con la dependencia. La nicotina es una droga psicoactiva generadora de dependencia, con conductas y alteraciones físicas específicas, produciendo en el fumador la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las consecuencias negativas para la salud.

Estructuralmente, la nicotina es una amina terciaria. Su absorción es principalmente a nivel alveolar, siendo ésta muy rápida, por la gran superficie de contacto de los alvéolos y la disolución de la nicotina en fluidos con pH fisiológico. En forma minoritaria se absorbe en la mucosa bucal, donde es dependiente del pH, ya que el humo de los cigarrillos es ácido (pH 5,5) y por lo tanto la nicotina se encuentra ionizada, dificultando su absorción.

Después de inhalar el humo, la nicotina llega hasta el cerebro en solo 9 segundos. Luego, sus niveles cerebrales declinan rápidamente ya que se distribuye en otros tejidos (ganglios autonómicos, médula suprarrenal y uniones neuromusculares) y se metaboliza en el hígado, por enzimas de la familia CYP2A6. Finalmente sus metabolitos se excretan a través del riñón, siendo su vida media de 2 hrs. aproximadamente<sup>11</sup>.

La nicotina actúa a través de su unión a los receptores nicotínicos de acetilcolina, cuya estructura corresponde a canales iónicos compuestos por 5 subunidades. Existen alrededor de 17 subunidades diferentes y la combinación de éstas le confiere a cada receptor distintas propiedades. Se ha demostrado que en la adicción a la nicotina los receptores  $\alpha 4\beta 2$  tienen un papel determinante por su alta afinidad y sensibilidad a la nicotina. Están formados por dos subunidades  $\alpha 4$  y tres  $\beta 2$  y se ubican principalmente en el área tegmental ventral (dentro del circuito de recompensa del cerebro). La subunidad  $\alpha 4$  tendría mayor importancia en la producción de la sensación de placer al fumar y la subunidad  $\beta 2$  en la conducta de autoadministración asociada a la nicotina<sup>12</sup>.

La nicotina produce una serie de alteraciones en el SNC que explicarían su poder adictivo, en que lo más relevante es el aumento de liberación de dopamina en el núcleo accumbens produciéndose sensación de placer y bienes-



tar, lo que determina la dependencia física<sup>11</sup>. Si bien, el sistema dopaminérgico es el que más se ha estudiado por su importancia en la recompensa, es necesario mencionar que la nicotina también actúa en otros sistemas cerebrales que ayudan a mediar en sus efectos adictivos (colinérgico, gabaérgico, glutamérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, opiáceo y endocanabinoide). Los avances que se logren en el tema, serán de gran utilidad en el futuro para el progreso de la farmacoterapia de esta adicción.

### Tratamiento del tabaquismo.

En la actualidad existe consenso que las intervenciones de cesación del tabaquismo deben tener dos componentes: psico-social y farmacológico. Ambos deberían incluirse en el apoyo a cualquier persona que solicite ayuda para dejar de fumar.

Las estrategias psico-sociales, que mayoritariamente tienen un enfoque cognitivo-conductual, están destinadas a que el fumador reconozca su adicción, sus características personales, modifique pautas de comportamiento, desarrollando estrategias y habilidades para lograr y mantenerse en abstinencia, lo que habitualmente significa cambiar rutinas y estilos de vida, es decir aprender a “vivir sin tabaco”.

### Enfrentamiento clínico del tabaquismo

A cualquier persona que consulte a un establecimiento de salud, público o privado, deberá preguntársele si consume o no tabaco, de acuerdo al algoritmo de la Figura 1. Cuando la persona está dispuesta a intentar dejar de fumar, la estrategia general recomendada es la de las 5 A, que se puede adaptar desde la intervención breve a la especializada, dependiendo del tiempo dedicado a la intervención y a la capacitación del terapeuta. Cuando el fumador no quiere dejar de fumar en ese momento, se utiliza la estrategia de las 5 R. En los párrafos siguientes se desarrollan las dos estrategias mencionadas.

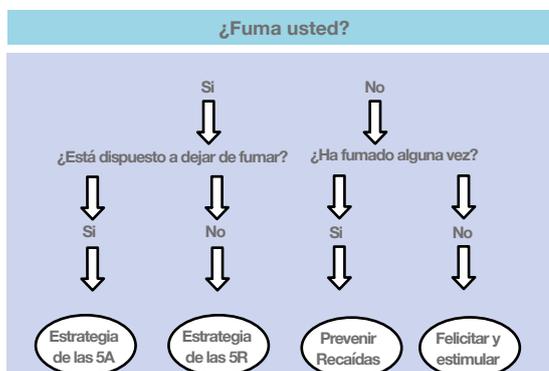


Figura 1: Algoritmo para tratar el consumo de tabaco.  
Modificada de ref. 13

### Consejería breve: metodología de las 5 A

En la práctica, la mayoría de las intervenciones están basadas en una metodología que se denomina las 5 A<sup>13</sup>, por la inicial de las 5 etapas que la constituyen: Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Acompañar. Consiste básicamente en estimular y promover la intención de dejar de fumar y ayudar a aquellos ya motivados en la cesación del tabaquismo. La consejería breve debiera realizarse en la consulta de cualquier profesional de la salud, independiente del motivo de consulta. Un profesional entrenado no debiera demorarse más de dos a tres minutos en su aplicación.

**Averiguar:** se les debe preguntar a todos los pacientes por el consumo de tabaco, aprovechando todas las instancias por las cuales concurren a los establecimientos de salud. Se le pregunta por el número de cigarrillos que fuma a diario y el momento del primer cigarrillo después de levantarse.

**Aconsejar:** después de preguntar, se debe aconsejar al paciente que deje de fumar. El consejo debe ser claro y firme, personalizando los argumentos de convencimiento: en adolescentes, se debe insistir sobre el efecto del cigarrillo en su capacidad de ejercicio y mal rendimiento escolar; a la embarazada le preocupa su hijo y los riesgos del parto; el adulto teme más a las enfermedades que podría desarrollar por el tabaco y los posibles daños que puede causarle a sus hijos y a los que lo rodean.

**Acordar el tipo de intervención:** existen diferentes tipos de intervenciones, dependiendo de su disponibilidad al cambio. a) Si el paciente no desea dejar de fumar ahora: explicitar lo perjudicial del consumo de tabaco y ofrecer apoyo para el futuro. b) Si el paciente está inseguro: discutir sus temores o miedos y fomentar la motivación explicando las ventajas de no fumar. Invitarlo a dejar el tabaco cuando esté listo. c) Si el paciente está decidido: ofrecer ayuda y planear una estrategia para dejar de fumar.

**Ayudar:** si el paciente está dispuesto a intentar dejar de fumar, se le debe ayudar para desarrollar un plan de acción y eventual apoyo farmacológico. Se selecciona con el paciente una fecha para dejar de fumar, dentro de las próximas 2 a 4 semanas, la que se denomina “Día D”. No es aconsejable hacerlo en períodos de alto estrés, y por otra parte, es necesario considerar que no hay un tiempo ideal para dejar de fumar, pero antes es mejor que después. Para afianzar el compromiso se sugiere la firma de un contrato-compromiso especificando la fecha acordada y donde el terapeuta también se compromete a prestar todo su apoyo al paciente.

**Acompañar:** se debe programar seguimiento del paciente. Se recomienda establecer una visita de control una a



dos semanas después del “Día D”. Una segunda visita de seguimiento debería acordarse un mes después de la primera, como control más alejado.

### **Estrategia a utilizar cuando los pacientes no quieren dejar de fumar: 5 R**

Hay pacientes que no están dispuestos a hacer un intento por dejar de fumar en ese momento. Frente a estos fumadores se debe desarrollar la estrategia de las “5 R”<sup>14</sup>, denominada así por la inicial de los 5 puntos a considerar: Relevancia, Riesgos, Recompensas, Resistencias y Repetición.

**Relevancia:** Discutir con el paciente la importancia que tendría dejar de fumar para él, para sus hijos y familia.

**Riesgos:** Ayudar a que el paciente identifique los riesgos de fumar. Enfatizar que fumar cigarrillos bajos en nicotina o usar otras formas de tabaco, no eliminará estos riesgos. Ejemplos: empeoramiento de sus enfermedades, impotencia sexual, cónyuge con mayor riesgo de cáncer pulmonar y enfermedad coronaria, etc.

**Recompensas:** Incentivar al paciente a que reconozca los beneficios de dejar de fumar. Ejemplos: mejoría de su salud, ahorro de dinero, mejor olor personal y de la casa, hijos más sanos, etc.

**Resistencias:** Intentar que el paciente identifique las barreras para dejar de fumar y ofrecer ayuda para enfrentarlas. Ejemplos: síntomas de abstinencia, aumento de peso, etc.

**Repetición:** Se debe repetir esta estrategia cada vez que consulte un fumador no motivado.

Si esto se realiza en forma sistemática, se logra que muchos fumadores se motiven y concreten intentos por dejar de fumar.

A continuación nos referiremos al tratamiento farmacológico, tema en cual ha habido importantes avances en los últimos años.

### **Farmacoterapia del tabaquismo**

Hasta la actualidad, la FDA (Food and Drug Administration) de EEUU ha aprobado el uso de 3 tipos de medicamentos en el tratamiento para dejar de fumar: Terapia de Reemplazo de Nicotina (TRN), Bupropión y Vareniclina. Hay otros dos medicamentos, que aunque no están aprobados por la FDA, se utilizan como drogas de segunda línea, como son Clonidina y Nortriptilina.

#### **I. Terapia de Reemplazo de Nicotina.**

Los medicamentos más estudiados y usados para el manejo de la dependencia al tabaco son aquellos que contienen nicotina. Diversos estudios clínicos han demostrado que son seguros y eficaces, aumentando al doble la tasa de

éxito de la terapia conductual.

Sus principales mecanismos de acción: reducción de síntomas de privación, reducción de efectos reforzantes y la producción de ciertos efectos previamente buscados en los cigarrillos (relajación, facilitación del enfrentamiento de situaciones estresantes, etc.)<sup>15</sup>. El uso de la TRN debe comenzar el día en que se deja de fumar.

Algunos efectos adversos son comunes a todos los productos de TRN, siendo los más frecuentes mareos, náuseas y cefalea. Las contraindicaciones son enfermedades cardiovasculares graves, arritmias cardíacas severas, HTA no controlada y AVE reciente<sup>16</sup>.

Existen distintas formulaciones de reemplazo de nicotina, que pueden ser usadas en forma aislada o asociadas con otros medicamentos.

#### **1. Chicle de nicotina**

Corresponde al método de TRN más estudiado y ampliamente usado desde los años 80s<sup>14</sup>. Actualmente en EEUU está disponible en diversos sabores (menta, naranja y fruta) y en formulaciones de 2 y 4 mg, esta última dosis recomendada para fumadores de más de 25 cigarrillos/día. En Chile existe sólo la presentación con sabor a menta de 2 mg.

Hay dos formas de indicar chicles: por horario, en que la dosis inicial recomendada es de un chicle cada 1 a 2 horas por 6 semanas, luego una unidad cada 2 a 4 horas por tres semanas, y luego 1 chicle cada 4 a 8 horas por tres semanas. Otra alternativa de uso es ad-libitum, es decir, cuantos chicles sean necesarios de acuerdo a la urgencia por fumar y especialmente en situaciones estimulantes para fumar.

#### **2. Parches de nicotina**

Los parches de nicotina entregan una dosis estable de nicotina por 16 a 24 horas. Se colocan una vez al día, lo que facilita la adherencia al tratamiento. Están disponibles en dosis de 7, 14 y 21 mg. Se recomienda que aquellos pacientes que fuman más de 10 cigarrillos al día comiencen con la dosis de 21 mg/24 horas, siendo esta dosis titulable según respuesta clínica o con mediciones seriadas de cotinina (realizadas mientras el paciente aún fuma). Se ha recomendado usarlos durante 10 a 12 semanas, disminuyendo las dosis en las últimas 4, aunque a veces se necesitan períodos de tratamiento más largos.

#### **3. Spray nasal de nicotina**

El spray nasal libera nicotina directamente en la mucosa nasal. Dentro de la TRN, es el método que más rápidamente reduce los síntomas de privación. Se usa un puff en cada fosa nasal, liberando en total 1 mg de nicotina.

#### **4. Inhalador de nicotina**

Se trata de un producto diseñado para satisfacer las necesidades del ritual mano-boca. Consiste en un dispositivo



que contiene un cartridge de nicotina y un sistema vaporizador que se usa en la boca.

Estas dos últimas formas de TRN, además del losenge (comprimido que se debe disolver en la boca), no están disponibles en Chile

## 5. Nuevas formas y usos de la Terapia de Reemplazo de Nicotina<sup>17</sup>

### 5.1 Chicles de liberación rápida

Método de liberación rápida de nicotina, vía mucosa oral, de reciente aparición. Se diferencia del chicle convencional en lograr un alivio más rápido y completo de los síntomas de privación durante los primeros 3 minutos de uso. Se requieren más estudios de eficacia para su empleo de forma masiva.

### 5.2 Formas combinadas de TRN

Existen básicamente 2 formas de administración de nicotina: pasiva y activa. La forma pasiva corresponde a la liberación sostenida de nicotina durante el día, sin presentar un peak plasmático marcado, como actúan, por ejemplo los parches de nicotina. El resto de los medicamentos de TRN se denominan como formas activas, ya que dependen de la decisión "activa" de la persona para utilizarlos. Tienen vida media corta y producen un peak plasmático de nicotina que simula el efecto del cigarrillo, pero de menor intensidad.

La asociación de un medicamento de entrega pasiva, más otro producto de entrega activa que permita la autoadministración en los momentos de urgencia por fumar, ha permitido potenciar el efecto de cada uno por separado. La combinación de productos más usada es la de parche más chicle administrado ad-libitum.

### 5.3 Reducción de consumo

Una estrategia para fumadores no motivados en la actualidad o que se sienten incapaces de la cesación completa, es el uso de TRN como parte de una estrategia de "reducción de consumo". Esto consiste en estimular al fumador a disminuir el consumo a la mitad, utilizando métodos de entrega activa. Si después de 3 meses no ha bajado el consumo, se suspende la TRN. Si éste ha disminuido, se continúa hasta por 1 año, poniendo como meta los 6 meses para abstenerse totalmente.

### 5.4 Cigarrillo electrónico:

Hasta la actualidad, no está demostrada su utilidad como ayuda farmacológica para dejar de fumar. Se ha encontrado que algunas marcas contienen, además de nicotina en diversas cantidades, sustancias carcinogénicas y tóxicas, lo que hace desaconsejable su utilización, ya que no sería efectivo ni seguro<sup>18</sup>.

## II. Bupropión

El bupropión fue el primer fármaco no nicotínico aproba-

do para el tratamiento del tabaquismo. Es un antidepresivo monocíclico que actúa inhibiendo la recaptación de norepinefrina (NA) y dopamina (DA) en determinadas áreas del cerebro. Aún no se conoce cómo actúa exactamente para el abandono del tabaquismo, pero se cree que es en parte por su efecto en los niveles de DA y NA.

### Eficacia terapéutica:

La eficacia de bupropion para dejar de fumar está claramente demostrada. Un meta-análisis, que incluyó 12 ensayos clínicos randomizados, demostró un odds ratio de 1.56 (IC 95% 1.1-2.21) a los 12 meses en comparación con placebo<sup>19</sup>. También se ha demostrado que el bupropion reduce el aumento de peso que ocurre al dejar de fumar y que alivia los síntomas de abstinencia, como el mal humor, ansiedad, dificultad de concentración, tristeza y deseo de fumar<sup>20</sup>. A pesar de que el bupropion es eficaz para el tratamiento del tabaquismo en fumadores con o sin depresión, se cree que los pacientes con depresión o trastornos de ansiedad se podrían beneficiar más con bupropion que con otro medicamento<sup>21</sup>.

### Efectos secundarios:

La dosis recomendada de 300 mg/día es generalmente bien tolerada. Aproximadamente un 10% de los pacientes deben suprimirlo por los efectos secundarios. Los efectos más frecuentes son insomnio (frecuencia de un 30-45% de los que usan 300 mg/día), sequedad de boca (5-15%) y náuseas. Otros efectos secundarios más graves que se pueden observar son las convulsiones y reacciones de hipersensibilidad, cada uno con una incidencia de 0,1%.

### Recomendaciones de uso:

Bupropión está recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento del tabaquismo<sup>20</sup>. La dosis máxima recomendada es de 150 mg dos veces al día, comenzando una o dos semanas antes de la fecha fijada para dejar de fumar. Los primeros 5-7 días se administra una dosis de 150 mg en la mañana y luego se agrega la segunda dosis de 150 mg a las 8 horas de la primera (para evitar el insomnio). La duración recomendada del tratamiento es 7-9 semanas. Si aparecen efectos secundarios puede disminuirse la dosis a 150 mg/día.

Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de convulsiones: abuso de alcohol o cocaína, o uso de otros fármacos como antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, tramadol, quinolonas, corticoides sistémicos o anti-histamínicos sedantes. En pacientes adultos mayores y/o con insuficiencia hepática o renal o diabetes, también se debe tener precaución, usando menores dosis que las habituales (150 mg/día). Se ha visto que por el uso concomitante de bupropion y parches de nicotina hay un aumento de la incidencia de hipertensión arterial, por lo que se debe tener cuidado con esta asociación en pacientes que tienden



al alza de su presión.

Está contraindicado su uso en pacientes con antecedentes de convulsiones, tumores del SNC, bulimia, anorexia o trastorno bipolar (en estos últimos se puede precipitar un episodio maniaco). También está contraindicado usarlo junto a inhibidores de la MAO, ya que la toxicidad aguda de bupropion se potencia con estos fármacos, produciendo agitación, cambios psicóticos y convulsiones<sup>21</sup>. No se recomienda administrarlo en el embarazo ni lactancia, ya que puede atravesar la barrera placentaria y se puede excretar en la leche materna.

### III. Vareniclina

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ , recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo. Está disponible en Chile desde 2007 y se ha convertido en una alternativa atractiva, no sólo por su novedoso mecanismo de acción, sino también por su alta eficacia y buena tolerancia reportada en varios estudios.

#### Propiedades farmacológicas:

La dependencia a nicotina se debe en parte a su actividad agonista en los receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ . Al ser estimulados, se produce liberación de dopamina en el núcleo accumbens, neurotransmisor que produce los efectos placenteros buscados por el fumador. Cuando éste deja de fumar, la ausencia de nicotina disminuye los niveles de dopamina, produciendo urgencia por fumar ("craving"), un importante contribuyente para las recaídas.

Diversos estudios sugieren que al estimular estos receptores con un agonista parcial como la vareniclina, aumentarían los niveles de dopamina, aliviando los síntomas de privación. Además, la unión competitiva con los receptores  $\alpha 4\beta 2$ , bloquearía al menos parcialmente la activación dopaminérgica provocada por la nicotina en caso de recaída. Este doble mecanismo sería el responsable de la eficacia de la vareniclina como tratamiento del tabaquismo<sup>22</sup>

Se ha observado además que este nuevo medicamento, al no ser metabolizado en el citocromo P450, no altera la farmacocinética de varios medicamentos (TRN, bupropión, warfarina, digoxina, cimetidina, y metformina) convirtiéndolo en un medicamento bastante seguro<sup>23</sup>

#### Eficacia terapéutica

La eficacia de la terapia de 12 semanas con vareniclina 1 mg 2 veces al día para el tratamiento del tabaquismo, fue comparada con bupropión 150 mg 2 veces al día y placebo en 2 estudios randomizados, multicéntricos, en fase III<sup>24,25</sup>. En ambos estudios, a las 12 semanas aquellos participantes del grupo de vareniclina lograron tasas de abstinencia continua significativamente mayor que en los otros grupos. Los resultados fueron similares en ambos

trabajos con un OR de 1.9 para vareniclina versus bupropión ( $p < 0.001$ ) y un OR de 3.9 para vareniclina versus placebo ( $p < 0.001$ ).

A largo plazo (semana 52), la tasa de abstinencia fue significativamente mayor con vareniclina que con bupropión en uno de los estudios (OR 1.8; IC 95% 1.2-2.6;  $p = 0.004$ ), pero no en el otro (OR 1.5; IC 95% 1.0-2.2,  $p = 0.05$ ). En ambos estudios vareniclina fue superior a placebo (OR 3.1 y OR 2.7, ambos con  $p < 0.001$ ).

#### Efectos secundarios:

El efecto secundario más frecuente son las náuseas, alcanzando un 34.9%<sup>39</sup>; sin embargo, en la mayoría de los casos, son leves a moderadas y disminuyen en el tiempo. La discontinuación de vareniclina por efectos adversos es 10.5%, comparado con 12.6% y 7.3% en los grupos de bupropión y placebo, respectivamente<sup>25</sup>.

Además se ha observado un aumento de peso de 2.89 kgs en promedio, versus un 1.8 y 3.1 kgs en los grupos de bupropion y placebo respectivamente<sup>23</sup>. Estos resultados sugieren que el aumento de peso es consecuencia de dejar de fumar, más que este relacionado con vareniclina per se.

#### Efectos psiquiátricos

En el período de post-comercialización del uso de vareniclina surgieron algunos reportes sobre posible asociación entre su uso y el riesgo de suicidio, que llevó a que las agencias reguladoras de medicamentos de EEUU (FDA) y británica (MHRA) a determinar en el año 2009, la obligación de incluir una advertencia sobre el posible riesgo en el prospecto del medicamento. Sin embargo no se ha establecido la relación causal, ya que es necesario separar los posibles efectos de la vareniclina de aquellos relacionados a la cesación del tabaquismo. En una publicación reciente<sup>26</sup> no se encontraron efectos neuropsiquiátricos superiores a placebo, salvo alteraciones del sueño. En otro gran estudio en Inglaterra<sup>27</sup> de una cohorte retrospectiva de más de 80.000 fumadores, no hubo clara evidencia de que el uso de vareniclina aumentara el riesgo de depresión, suicidio o pensamientos suicidas, comparado con el uso de bupropion o terapia de reemplazo de nicotina.

#### Efectos cardiovasculares.

Muy recientemente, Junio 2011, fue publicado un meta-análisis<sup>28</sup> sobre los riesgos de efectos adversos cardiovasculares, donde se concluye que el uso de vareniclina se asoció a un aumento significativo de efectos adversos cardiovasculares (isquemia, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita) comparada con placebo: 1.06% vs. 0.82%. La FDA emitió un comunicado<sup>29</sup> en que advierte que hay un pequeño aumento de los riesgos cardiovasculares con vareniclina, y que el riesgo absoluto de eventos CV adversos en relación a su eficacia es pequeño. Hace un llamando a la precaución con el uso de



vareniclina, y solicitó a la compañía farmacéutica productora colocar esta advertencia en la información escrita que acompaña al producto, lo que ya fue realizado <sup>30</sup>.

#### Recomendaciones de uso.

La dosis recomendada es 1 mg dos veces al día, después de las comidas. El tratamiento debiera empezar una semana antes la fecha programada para dejar de fumar. La vareniclina debiera ser titulada durante una semana, usando dosis progresivamente mayores hasta lograr la dosis objetivo.

A modo de resumen, en la tabla 3 se presentan los medicamentos aprobados por la FDA.

**Tabla 3: Características de los principales medicamentos para el tratamiento del tabaquismo, aprobados por la FDA.**

Droga	Mecanismo de acción	OR (IC 95%)	Ventajas	Desventajas
TRN	Reducción de síntomas de privación y de efectos reforzantes; producción de efectos buscados previamente en los cigarrillos.			Mareos, náuseas
Chicle		1.7 (1.5-1.8)	Simula ritual oral, uso SOS	Dispepsia, dolor mandibular
Parche		1.8 (1.6-2.0)	Mejor adherencia, niveles estables de nicotina	Irritación local, trastornos del sueño
Inhalador		2.1 (1.4-3.2)	Simula ritual oral, uso SOS	Irritación de boca y faringe
Spray nasal		2.4 (1.6-3.4)	Simula ritual oral, uso SOS	Irritación local, rinorrea
Bupropión	Mediado por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos	2.1 (1.8-2.4)	Escasos efectos adversos, previene aumento de peso	Insomnio, boca seca
Vareniclina	Agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ ; además bloquea la acción de la nicotina	3.1 (2.0-4.9) y 2.7 (1.7-4.1)	Reduce síndrome de privación y efectos reforzantes del tabaco	Náuseas

FDA: Food and Drug Administration de EEUU

TRN: Terapia de Reemplazo de Nicotina.

Modificado de ref. 22

#### IV. Otras drogas para el tratamiento del tabaquismo Clonidina

Es un agonista  $\alpha 2$  noradrenérgico. En un meta análisis de 6 ensayos clínicos randomizados, comparando clonidina y placebo se observaron mayores tasas de cese de tabaco en el primer grupo. Sólo uno de los estudios mostró valores estadísticamente significativos, cuyo OR es comparable con cualquier TRN (OR 1.89, IC 95%:1.3-2.7) <sup>31</sup>. Los efectos adversos más observados son sequedad de boca (25-40%), sedación (12-35%), hipotensión (15%) y constipación (10%).

En general, la clonidina no es tan efectiva como la TRN en el tratamiento del tabaquismo y su alta tasa de efectos adversos limita su uso.

#### Nortriptilina

Antidepresivo tricíclico que bloquea la recaptura de

noradrenalina y serotonina, mejorando así síntomas de privación y síntomas depresivos post cesación. Distintos estudios han demostrado que es 2 veces más efectivo que placebo. Sin embargo, un estudio comparativo de nortriptilina y bupropión mostró superioridad significativa de bupropión (42 versus 31% de abstinencia a los 6 meses) <sup>32</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad de boca y constipación, que se presentan en alto número de pacientes.

#### Vacuna antinicotina

La idea detrás del concepto de vacuna antinicotina es impedir que la nicotina llegue al cerebro, a través de la producción de anticuerpos antinicotina. Al reducir la llegada de la nicotina al cerebro se bloquea el efecto de recompensa. Estudios en animales han mostrado una reducción del 65% de la nicotina que alcanza los receptores nicotínicos cerebrales y una disminución significativa de la cantidad de dopamina producida por la estimulación por nicotina <sup>33</sup>. Existen varias compañías farmacéuticas que están desarrollando las vacunas, con diferentes tipos de haptenos que se unen a la nicotina para producir el efecto inmunogénico. Se ha visto que existe una relación entre el título de anticuerpos y la eficacia de la vacuna. Los resultados de estudios en fase 1 y 2 sugieren que estas vacunas son seguras, bien toleradas e inmunogénicas, no habiendo aún publicaciones de estudios en fase 3 <sup>34</sup>.

Si bien estos resultados son alentadores, especialmente en su uso para prevenir recaídas, la evidencia actual es limitada y sacar conclusiones sobre su eficacia es aún prematuro.

#### Acupuntura e Hipnosis.

No han demostrado ser mejores que placebo, de acuerdo a recientes revisiones Cochrane <sup>35,36</sup>, por lo que no se recomienda su uso.

Una línea de trabajo promisorio a largo plazo son los estudios farmacogenéticos de drogas, que permitirían predecir el efecto de los medicamentos en determinados subgrupos de fumadores caracterizados de acuerdo a estudios genéticos específicos. Así, medicamentos que parecieran no ser útiles en el conjunto de pacientes, sí podrían ser beneficiosos en un subgrupo de éstos <sup>37</sup>.

#### Comentarios finales

En la actualidad, la mayor comprensión de la psicopatología de la adicción al tabaco y de las motivaciones para el cambio de conducta, ha permitido mejorar el apoyo psicosocial que se les puede brindar. Estos avances, junto con el mejor conocimiento de los mecanismos psicofarmacológicos de la nicotina y el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces, deben incentivar a los profesionales del equipo de salud y especialmente a los médicos a asumir un rol más activo en ofrecer apoyo y tratamiento a todo



fumador que manifieste intención de dejar de fumar. Se han identificado barreras<sup>38</sup> que en el pasado dificultaban este rol: temor a dañar la relación médico- paciente, falta de conocimientos sobre la forma de ayudar a los pacientes y creencia de que resultará inefectivo.

Pero las evidencias hoy son distintas y se puede hacer mucho por ayudar a los fumadores. Se debe aprovechar cualquier contacto del fumador con el sistema de atención de salud para incentivar y promover el cese del consumo de tabaco. Además es perentorio involucrar a todos los profesionales de salud para que en cada consulta hagan la intervención breve. Si el paciente no logra dejar de fumar,

deberá derivarse para una intervención especializada.

Por otra parte, la capacitación para el enfrentamiento del tabaquismo debiera ser parte del currículo de pregrado de todas las carreras de la salud, con mayor extensión y profundidad de lo que se hace en la actualidad. También debería haber una preocupación más explícita y permanente de las sociedades médicas para capacitar a sus miembros en este tema, especialmente aquellos más relacionadas con los daños del consumo de tabaco, contribuyendo de manera significativa a disminuir las alarmantes tasas de morbi-mortalidad producidas por el tabaquismo en el país y en el mundo.

## Referencias:

1. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD 2008. MPOWER: Un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia del tabaquismo. ISBN 978 92 4 359663 1
2. DOLL R, PETO R, BOREHAM J, SUTHERLAND I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1529-1533
3. MINISTERIO DE SALUD. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. 2006. <http://deis.minsal.cl/deis/tabaco/muertes.htm> Consultado el 6 de Agosto 2011
4. CONSEJO NACIONAL PARA EL CONTROL DE ESTUPEFACIENTES (CONACE). Ministerio del Interior. Gobierno de Chile. Noveno Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile. 2010. [http://www.conacedrogas.gob.cl/wp-content/uploads/2011/03/2010\\_InformeEjecutivo\\_Noveno\\_Estudio\\_General.pdf](http://www.conacedrogas.gob.cl/wp-content/uploads/2011/03/2010_InformeEjecutivo_Noveno_Estudio_General.pdf) Consultado el 7 de Agosto 2011
5. MINISTERIO DE SALUD. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. [http://www.encuestasalud.cl/pdf/InformeENS\\_2009-2010\\_CAP5.pdf](http://www.encuestasalud.cl/pdf/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf) Consultado el 12 de Agosto 2011.
6. Primer informe Encuesta Mundial sobre tabaquismo en Jóvenes (EMTA JOVEN). Santiago de Chile. 2001. Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Escuela de Salud Pública <http://www.who.int/tobacco/surveillance/Chile%20Report%20-%20spanish%202001.pdf> Consultado el 12 de agosto de 2011.
7. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. <http://www.who.int/tobacco/mpower/es/index.html> Consultado el 2 de Agosto de 2011.
8. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Nicotine addiction: A report of the Surgeon General. Rockville, US Dept. of Health and Human Services, 1988
9. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revision: DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Classification of Diseases, 10th Edn. Geneva, World Health Organization, 1992
11. PONCIANO G. Bases científicas de la vareniclina. Guía para la práctica clínica: Sistema para la cesación del tabaquismo. American College of Chest Physicians, 2006
12. FOULDS J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract*, May 2006; 60(5): 571-576
13. BELLO, S. FLORES, A. BELLO, M. CHAMORRO, H. Diagnóstico y Tratamiento Psico-Social del Tabaquismo. *Rev Chil Enf Respir* 2009; 25: 218-230
14. FIORE M. C., JAÉN C. R., BAKER T. B., BAILEY W. C.,



- BENOWITZ N. L., CURRY S. J. et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
15. HENNINGFIELD JE. Nicotine medications for smoking cessation. *NEJM* 1995; 333:1196-1203
  16. MORENO B BARTOLOMÉ, PÉREZ TRULLÉN A, JIMÉNEZ ML CLEMENTE. Tratamiento farmacológico del tabaquismo: terapia sustitutiva con nicotina. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO (eds). *Tratado de Tabaquismo*, 2ª edición. Madrid. Ergon. 2007; 355-367
  17. GRUPO DE TRABAJO DE TABAQUISMO. SOCIEDAD MADRILEÑA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA. Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con Nicotina. *Prev Tab* 2008; 10 : 102-114
  18. JIMENEZ RUIZ C, DE GRANDA ORIVE JI. El cigarrillo electrónico: ¿es eficaz para dejar de fumar? ¿es seguro? *Prev Tab* 2010; 12:136-138
  19. PING WU, WILSON K, DIMOULAS P, MILLS EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6: 300
  20. HENNINGFIELD JE, FANT RV, BUCHHALTER AR, STITZER ML. Pharmacotherapy for Nicotine Dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 281-299
  21. RAMOS PINEDO A, OTEEN B. Tratamiento farmacológico del tabaquismo: bupropion. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO (eds). *Tratado de Tabaquismo*, 2ª edición. Madrid. Ergon. 2007; 369-379
  22. KEATING GM, SIDDIQUI MAA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs* 2006; 20: 945-960
  23. JIMENEZ RUIZ C, BERLIN I, HERING T. Varenicline. A novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2009; 69: 1319-1338.
  24. GONZALES D, RENNARD SI, NIDES M, ONCKEN C, AZOULAY S, BILLING CB, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 6;296(1):47-55
  25. JORENBY DE, HAYS JT, RIGOTTI NA, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5;296:56-63
  26. GARZA D, MURPHY M, TSENG LJ RIORDAN HJ, CHATTERJEE A. A double blind randomized placebo controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry* 2011;69: 1075-1082
  27. GUNNEL D, IRVINE D, WISE L, DAVIES C, MARTIN RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database *BMJ* 2009; 339
  28. SINGH S, LOKE Y, SPANGLER J AND FURBERG C. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis *CMAJ* 2011;138:12
  29. FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION. Varenicline may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm> Consultado el 3 de Agosto 2011.
  30. FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION. Varenicline drug label now contains updated efficacy and safety information. <http://fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm> Consultado el 3 de Agosto 2011
  31. GOURLAY SG. Clonidine for smoking cessation (Review). The Cochrane Collaboration. Wiley Publishers 2006:1-10
  32. HAGGSTRAM FM: A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006;19:205-209
  33. MAURER P, JENNINGS GT, WILLERS J et al: A therapeutic



- tic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and Phase I safety and immunogenicity. *Eur. J. Immunol* 2005; 35:2031-2040
34. ESCOBAR JJ, DOMINGUEZ CL, RODRIGUEZ IM. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Design, Development and Therapy* 2011; 5: 211-224.
35. WHITE AR, RAMPES H, LIU JP, STEAD LF, CAMPBELL J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 19 : CD000009.
36. BARNES J, DONG CY, MCROBBIE H, WALKER N, MEHTA M, STEAD LF. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10 :CD001008.
37. SCHNOLL RA, LERMAN C. Current and emerging pharmacotherapies for treating tobacco dependence. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006; 11:429-444
38. COLEMAN T, WILSON A. Factors associated with the provision of anti-smoking advice by general practitioners. *Br J Gen Pract* 1999; 49:557-8



## Enfermedad cardíaca por carcinoide

Luigi Gabrielli<sup>1</sup>, Samuel Córdova<sup>1</sup>, Fabrizio Fasce<sup>1</sup>, Mauricio Burotto<sup>2</sup>, Ricardo Zalaquet<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>2</sup> Departamento de Oncología. Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 30 de abril 2011 / Aceptado el 27 de julio de 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 240 - 242

El carcinoide corresponde a un tumor de células neuroendocrinas con una incidencia de 1,2-2,1 casos por 100.000 personas año<sup>1</sup>. El compromiso cardíaco ocurre en un 40% y se debe a enfermedad metastásica hepática productora de sustancias vasoactivas que

afectan más frecuentemente a la válvula tricúspide y pulmonar<sup>2</sup>. El compromiso cardíaco se asocia a un peor pronóstico<sup>2</sup>. A continuación se presentan imágenes de enfermedad tricuspídea y pulmonar por carcinoide.

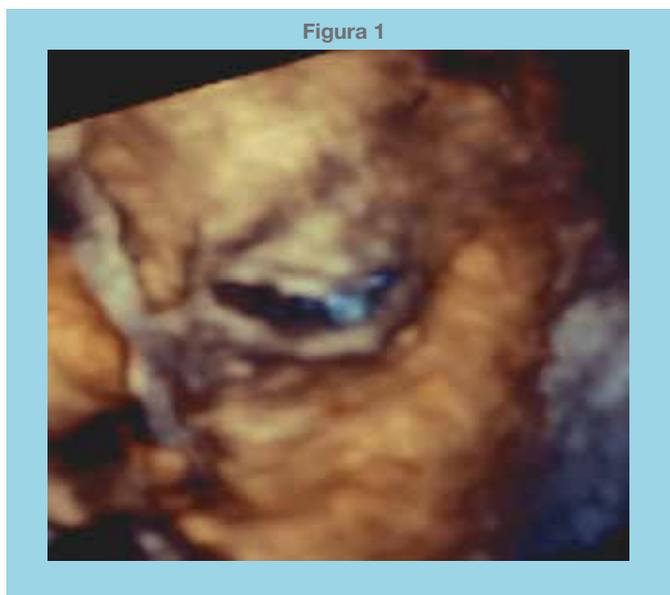


Figura 1. Visión ecocardiográfica transesofágica tridimensional a fin de sístole. Se observa la válvula tricúspide desde la aurícula derecha con velos engrosados, retraídos y con falta de coaptación.

---

### Correspondencia:

Ricardo Zalaquet Sepúlveda  
Profesor Titular  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
rzalaque@med.puc.cl

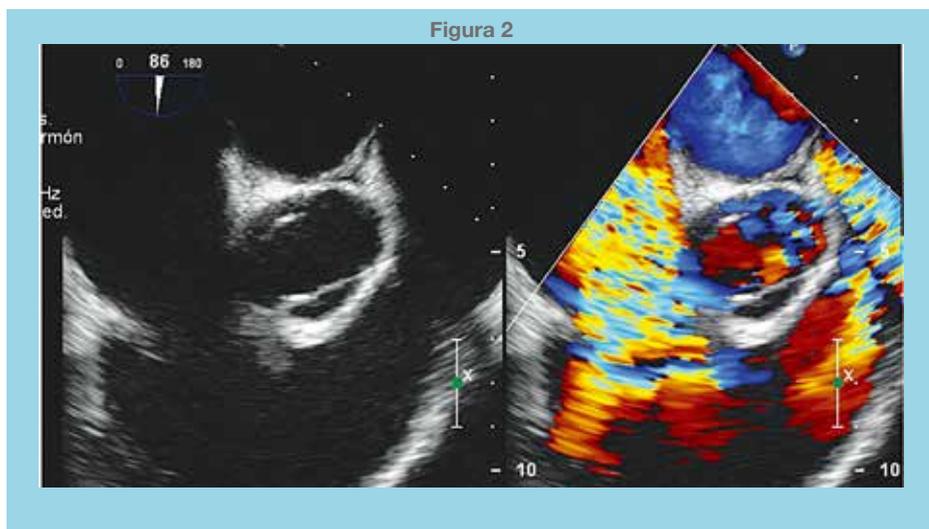


Figura 2. Visión ecocardiográfica transesofágica en esófago medio a fin de sístole. Se observan la válvula tricúspide con velos engrosados y retraídos, el tracto de salida del ventrículo derecho con la válvula pulmonar retraída y sin movilidad. A la derecha se observa la imagen con doppler color que muestra insuficiencia tricuspídea y aumento de velocidad a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho.

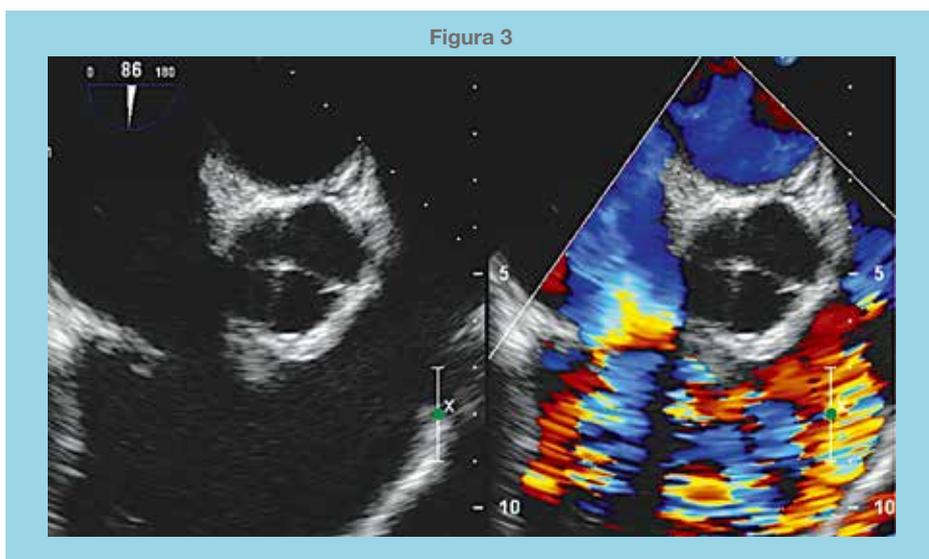
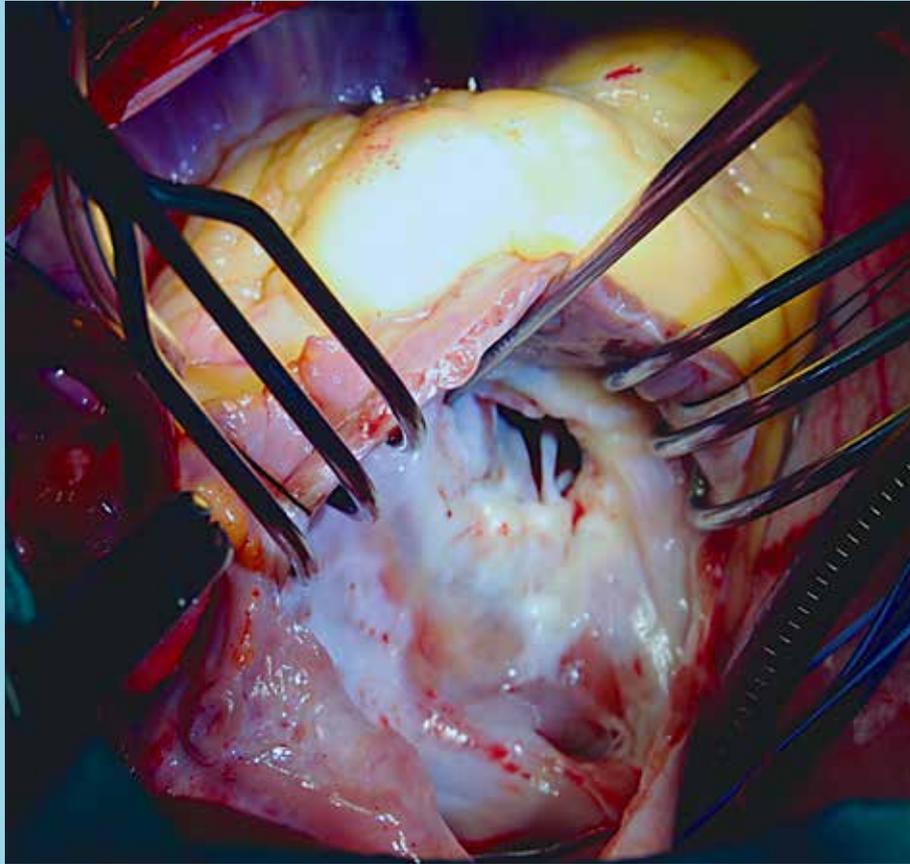


Figura 3. Visión ecocardiográfica transesofágica en esófago medio a fin de diástole. Se observan la válvula tricúspide con velos engrosados, retraídos y con falta de apertura. La válvula pulmonar se observa retraída y prácticamente incorporada a la pared pulmonar. A la derecha se observa la imagen con doppler color que muestra aceleración de flujo a nivel de la válvula tricúspide e insuficiencia pulmonar.

Figura 4



*Figura 4. Visión de la válvula tricúspide desde la aurícula derecha. Presenta una retracción de sus velos que se incorporan prácticamente a su anillo y a nivel de la comisura antero-septal existe un severo compromiso retráctil del aparato subvalvular.*

### Referencias:

1. ARMAN ARGHAMI, HEIDI M. CONNOLLY, MARTIN D. ABEL, HARTZELL V. SCHAFF. Quadruple valve replacement in patients with carcinoid heart disease. J Thorac Cardio-  
vasc Surg. 2010;140:1432-4.
2. DUMOULEIN M, VERSLYPE C, VAN CUTSEM E, MEURIS B, HERIJGERS P, FLAMENG W, et al. Carcinoid heart disease: case and literature review. Acta Cardiol.2010;65:261-4.



## Bloqueo auriculoventricular avanzado inducido por ejercicio: síndrome vasovagal

Ricardo Pereira<sup>1,2\*</sup>, Geraldo Bezerra da Silva Junior<sup>2,3</sup>, Pedro Sérgio Cunha Costa<sup>1</sup>

1 Serviço de Cardiologia, Hospital São Mateus. Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

3 Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza. Fortaleza, Ceará, Brasil.

Recibido el 16 de septiembre de 2011 / Aceptado el 16 de noviembre 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 30: 243 - 245

### Introducción:

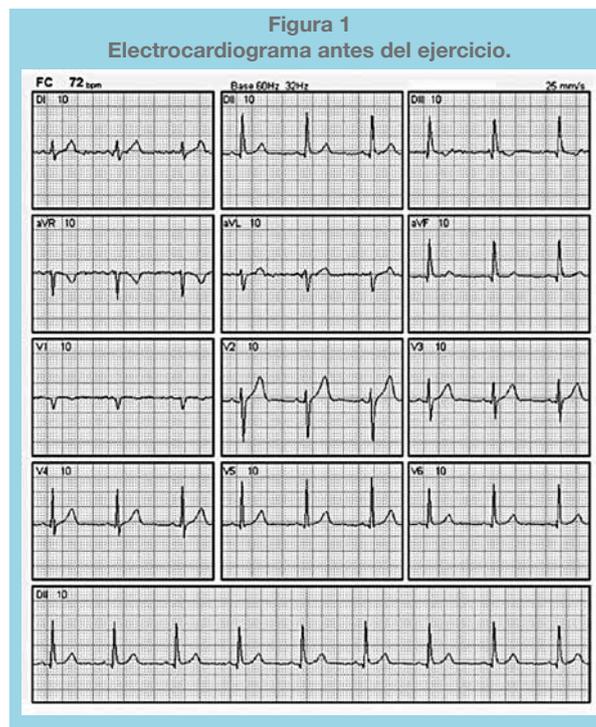
Bloqueo auriculoventricular y el síndrome vasovagal puede ocurrir en las personas jóvenes durante el peak del ejercicio y al inicio de la fase de recuperación<sup>1</sup>.

El síncope es la causa más frecuente de pérdida transitoria de la conciencia en humanos<sup>2,3</sup>.

La principal causa de pérdida de conciencia transitoria en pacientes jóvenes es el síncope vasovagal. Después de consentimiento del paciente, presentamos el caso de un paciente joven con síndrome vasovagal inducida por ejercicio.

### Caso clínico:

Un hombre sedentario de 41 años fue referido a la prueba ergométrica para establecer un diagnóstico de dolor torácico atípico. El paciente no estaba tomando ningún tipo de medicamento, pero informó historia familiar de hipertensión y enfermedad coronaria. La prueba ergométrica se realizó de acuerdo con el protocolo de Bruce. Hallazgos electrocardiográficos fueron normales en reposo (Figura 1). La prueba fue interrumpida durante la etapa 4, después de 10 minutos, debido al agotamiento físico. La presión arterial basal y al



### Correspondencia:

Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva.

Rua República do Líbano,

630/1002. CEP 60160-140. Fortaleza, Ceará, Brasil.

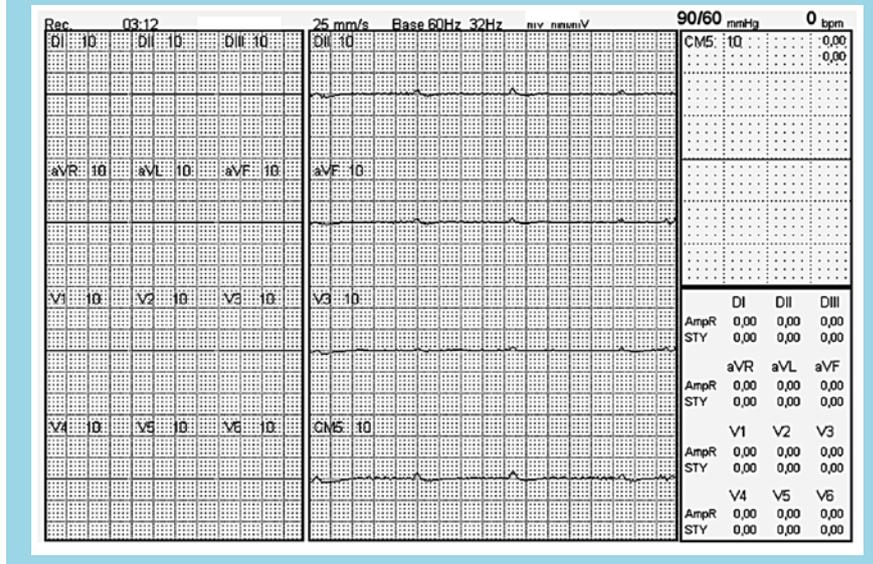
Phone/Fax: +55 85 32639001 / +55 85 30643594.

E-mail: ricardop@ufc.br,

geraldobezerrajr@yahoo.com.br



Figura 2  
Bloqueo auriculoventricular 2:1 progresando a bloqueo auriculoventricular avanzado.



final del teste fueron 150/95mmHg y 170/80mmHg, respectivamente. La frecuencia cardíaca (FC) basal y final fue de 72bpm y 187bpm, respectivamente, y el doble producto fue 31.790. Durante la recuperación, el paciente se quejó de dolor torácico atípico. El segmento ST se mantuvo inalterado a lo largo de la prueba. Después del segundo minuto de recuperación, el paciente informó que se iba a desmayar y le pidió ayuda. La presión arterial era 90/60 mmHg y la FC fue de 90 latidos por minuto. Cuando el paciente se colocó en decúbito dorsal y las extremidades inferiores se elevaron los síntomas persistieron, con acentuada palidez mucosa. El monitor mostró bradicardia en desarrollo hacia el bloqueo auriculoventricular 2:1. En este punto, el paciente fue orientado a provocar tos, para intentar normalizar la conducción auriculoventricular. Sin embargo, la bradicardia (FC media: 45 bpm) persistió y se convirtió en bloqueo auriculoventricular avanzado (Figura 2), pero la conducción se normalizó por la persistencia de tos. Sólo después de dos minutos el ritmo se hizo sinusoidal con bloqueo auriculoventricular de primer grado y FC normal (aproximadamente 90 latidos por minuto). Se inyectó inmediatamente solución salina a través de una vena periférica y la presión arterial se normalizó tras 20 minutos.

### Discusión:

Este paciente presentó bradicardia sinusal en la fase de recuperación, bloqueo auriculoventricular 2:1 y bloqueo auriculoventricular de alto grado e hipoten-

sión arterial, probablemente debido al reflejo vagal. Este fenómeno se observa en pacientes jóvenes sometidos a ejercicio exhaustivo y ocurre en el peak del ejercicio y al inicio de la fase de recuperación<sup>1</sup>.

En los seres humanos en posición vertical, la circulación cerebral es particularmente susceptible a la hipotensión arterial, debido al efecto de la gravedad que hace que la presión de perfusión cerebral sea 20mmHg más baja que en la arteria braquial<sup>2</sup>.

El síncope es la causa más frecuente de pérdida transitoria de la consciencia<sup>3</sup>. Hay cuatro modos de fallo de la circulación sistémica que puede ocasionar un síncope: 1) insuficiencia de la acción de bombeo del corazón, arritmia cardíaca y cardiopatía estructural, es decir, puede reducir el gasto cardíaco, causando síncope; 2) La presión arterial baja debido a la reducción del tono vascular y la falta de prevención de la acumulación de sangre en las piernas y en el abdomen al estar de pie, 3) el llenado insuficiente de la circulación, como ocurre en la hipovolemia, 4) hipotensión arterial sistémica como resultado de la vasodilatación refleja o bradicardia o ambas, mediada por los cambios en el tráfico neural aferente autonómica (síncope reflejo)<sup>4,5</sup>.

La investigación diagnóstica de los pacientes con síncope relacionado con el ejercicio debe incluir la evaluación del riesgo de muerte cardíaca aguda. En los jóvenes, las miocardiopatías congénitas son la causa más común de muerte súbita cardíaca durante el esfuerzo físico. La miocardiopatía hipertrófica es la causa más importante y se ha estudiado en particular en



los jóvenes atletas<sup>6</sup>.

Casi todos los episodios de pérdida transitoria de la conciencia en los jóvenes se deben a síncope reflejo. Un peak en la incidencia se observa alrededor de 15 años de edad y la incidencia acumulada durante toda la vida en mujeres adultas jóvenes es dos veces más alta que en hombres<sup>5</sup>.

Hay un reporte de caso de síncope durante el ejercicio, documentado con monitorización continua de la presión arterial durante la prueba ergométrica. Una mujer de 27 años de edad fue referida a la unidad de síncope después de un episodio de pérdida transitoria de la conciencia que ocurrió durante ejercicio aeróbico extenuante. Una reacción vasovagal inducido por el ejercicio fue la principal hipótesis y se documentó con monitorización continua de la presión arterial durante la prueba ergométrica. La paciente fue orientada a evitar el ejercicio máximo y terminación abrupta<sup>7</sup>.

Otro caso es reportado por Whyte et al.<sup>8</sup>. Una mujer de 25 años ha buscado el Centro Olímpico Británico de Medicina después de episodios de síncope y pré-

síncope. Ella era una atleta de corrida internacional y solía correr 10 sesiones por semana. Fue sometida a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar y al final del ejercicio se produjo una caída inmediata de la frecuencia cardíaca y presión arterial. La deportista fue diagnosticada con síndrome vasovagal inducido por ejercicio leve. La evidencia sugiere que el síncope relacionado con el ejercicio no está asociado con resultados adversos en los atletas de competición sin enfermedad cardíaca, y el atleta no debe ser excluido de la competición. Un programa de calentamiento para reducir el potencial para el desarrollo de síntomas vasovagales fue diseñado<sup>8</sup>. Hay algunas maniobras físicas para la prevención del síncope vasovagal. Estrategias de calentamiento, con tensión muscular, mejoran la hemodinámica de los pacientes con síncope vasovagal<sup>9</sup>.

En este caso clínico la maniobra que se utilizó para mejorar la conducción atrio-ventricular fue la tos, que se llevó a cabo de forma intermitente hasta que se fuera restablecido el ritmo sinusal.

## Referencias:

1. ANDRADE J, BRITO FS, VILAS-BOAS F, CASTRO I, OLIVEIRA JA, GUIMARÃES JI, et al. II diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. Arq Bras Cardiol 2002; 78: 1-18.
2. ROGER HAINSWORTH. Pathophysiology of syncope. Clin Auton Res 2004; 14: I18-I24.
3. KAUFMAN H, WIELING W. Syncope: a clinically guided diagnostic algorithm. Clin Auton Res 2004; 14: I87-I90.
4. THIJIS RD, WIELING W, KAUFMAN H, VAN DIJK JG. Defining and classifying syncope. Clin Auton Res 2004; 14: I4-I8.
5. COLMAN N, NAHM K, GANZEBOOM KS, Shen WK, Reitsma JB, Linzer M, et al. Epidemiology of reflex syncope. Clin Auton Res 2004; 14: I9-I17.
6. KREDIET CTP, WILDE AAM, WIELING W, HALLIWILL JR. Exercise related syncope, when it's not the heart. Clin Auton Res 2004; 14 : I25-I36.
7. KREDIET CTP, WILDE AAM, WIELING W, HALLIWILL JR. Syncope during exercise, documented with continuous blood pressure monitoring during ergometer testing. Clin Auton Res 2004; 15: I59-I62.
8. WHYTE G, STEPHENS N, BUDGETT R, SHARMA S, SHAVE RS, MCKENNA WJ. Exercise induced neurally mediated syncope in an elite rower: a treatment dilemma. Br J Sports Med 2004; 38:84-85.
9. KIM KH, CHO JG, LEE KO, SEO TJ, SHON CY, LIM SY, et al. Usefulness of physical maneuvers for prevention of vasovagal syncope. Circ J 2005; 69:1084-1088.

NO REQUIERE  
MONITOREO

PARA PREVENCIÓN DE ACV Y EMBOLÍA SISTÉMICA  
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR\*\*

**Pradaxa**  
dabigatrán etexilato



PREVENCIÓN DE ACVs

\*\*Estudio RE-LY® con 18,113 pacientes<sup>4,5</sup>

Elija Pradaxa®  
150 mg 2/día  
para prevenir 3  
de cada 4 ACVs\*<sup>4</sup>



Presentación de venta  
150 mg x 30 Cápsulas

\* Warfarina previene 64% de ACVs.<sup>3</sup> Pradaxa® previene un 35% adicional de los ACVs o embolías sistémicas restantes.<sup>1,2</sup>

Referencias:  
1. Valentin F, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114:e257-e354. 2. Camm A J, et al. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines: Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J (2010) 31(19): 2369-2429. 3. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H, Rening Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. CHEST 2010; 137(2):263-272 4. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151. 5. Ezekowitz MD et al. Am Heart J 2009; 157:805-810.

Boehringer Ingelheim Ltda. General del Canto 421 Piso 6 - Providencia, Santiago. Para mayor información de prescripción consultar al Departamento Médico de Boehringer Ingelheim. Teléfono: 56/2/327 50 37

[webmaster@scl.boehringer-ingelheim.com](mailto:webmaster@scl.boehringer-ingelheim.com)  
[www.sudamerica.boehringer-ingelheim.com](http://www.sudamerica.boehringer-ingelheim.com)

 **Boehringer  
Ingelheim**



En la Revista de Resúmenes de Congreso 2011, se publicaron dos trabajos con errores en sus respectivas tablas. A continuación se muestran los resúmenes en su versión correcta.

Lunes 05 de Diciembre  
Lobby 3er piso  
Póster  
16:45-17:30 hrs.

***Estatura y riesgo metabólico en población chilena: ¿un fenotipo ahorrador programado en el desarrollo temprano?***

Elard Koch<sup>1</sup>, Tomás Romero<sup>2</sup>, Daniela Sandoval<sup>1</sup>, Miguel Bravo<sup>1</sup>, Sebastián Gatica<sup>1</sup>.

Departamento Atención Primaria y Salud Familiar, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
University of California San Diego, CA, USA.

**Introducción:** Existe escasa información sobre el fenotipo de estatura y factores de riesgo (FR) metabólico en sociedades en desarrollo. En este estudio se investiga esta relación en población adulta chilena.

**Método:** Estudio transversal de 22.180 individuos entre 20 a 64 años, distribuidos en 27 centros de atención primaria de la Región Metropolitana. Se obtuvieron niveles de presión arterial, glicemia en ayunas, colesterol total y relación cintura estatura (RCE) a través del examen médico preventivo rutinario. La estatura fue categorizada de acuerdo a los percentiles 50 y 75 por sexo (Hombres de estatura baja ≤ 167 cm; media 168-173 cm; alta ≥ 174 cm. Mujeres de estatura baja ≤ 155 cm; media 156 y 160 cm; alta ≥ 161 cm). La asociación se evaluó utilizando regresión logística.

**Resultados:** La edad promedio fue de 40,4 ± 11,4 años (hombres 41,4 ± 11,8; mujeres 39,9 ± 11,2; p<0,002). Las presiones sistólica y diastólica elevadas se observaron en 25,5% y 16,5% de la población, respectivamente; glicemia ≥ 100 mg/dl en 27,2%; colesterol total elevado ≥ 200 mg/dl en 41,5% y 56,8% obesidad abdominal (RCE < 0,55) en 56,8% de los sujetos. La prevalencia de FR fue mayor en individuos de baja estatura en comparación a los de estatura alta, especialmente para obesidad abdominal (tabla). Utilizando un término ordinal, se observó una gradiente inversa de dosis-respuesta entre estatura y ries-

go de presentar 2 o más FR (tabla). Esta relación aparece parcialmente explicada por un menor riesgo de obesidad abdominal exhibido por el fenotipo de individuos altos (OR 0,71; p tendencia 0,001).

Tabla. Estatura y factores de riesgo metabólico en adultos chilenos;

	Prevalencia (%) Estatura Baja	Odds Ratio (IC 95%) Estatura Media		Estatura Alta	OR crudo	OR ajustado por sexo y edad
Presión arterial sistólica elevada (≥140 mmHg)	11,8	9,9	8,6	0,83 (0,79-0,88)	0,99 (0,94-1,05)	
Presión arterial diastólica elevada (≥90 mmHg)	14,1	12,8	12,0	0,91 (0,86-0,95)	1,05 (0,99-1,10)	
Glucosa en ayunas elevada (≥100 mg/dL)	27,3	26,8	24,8	0,94 (0,90-0,98)	1,01 (0,96-1,03)	
Colesterol Total elevado (≥200 mg/dL)	42,9	37,2	33,6	0,82 (0,78-0,86)	0,95 (0,91-1,00)	
Obesidad Abdominal (RCE > 0,55)	61,8	49,5	41,6	0,65 (0,62-0,68)	0,71 (0,69-0,75)	
Presencia de 2 o más factores	53,3	45,6	39,9	0,75 (0,73-0,78)	0,86 (0,83-0,89)	

**Conclusión:** Compatible con nuestros hallazgos previos de la relación entre nivel socioeconómico, estatura y mortalidad, el fenotipo de estatura chilena muestra una relación inversa con la presencia de FR metabólicos, explicada en parte por una mayor adiposidad abdominal en los individuos más pequeños. Una hipótesis plausible, es la programación de un fenotipo ahorrador. La exposición temprana a condiciones de vida adversas (infecciones, pobreza, estrés psicosocial y/o mal nutrición) en etapas críticas de crecimiento durante la gestación y la infancia, programarían un fenotipo de más baja estatura respecto al potencial genético real, con predisposición a FR metabólicos en la edad adulta, la que podría incluso ser intergeneracional.



## Logro de metas en prevención secundaria en pacientes con cardiopatía coronaria, Temuco

Víctor Neira, Marcelo Potthoff, Gabriel López, Luís Quiñiñir, Carolina Vásquez, Benjamín Stockins, Carlos Castillo, Fernando Lanás.

Facultad de Medicina Universidad De La Frontera.  
Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco.

**Introducción:** El logro de metas terapéuticas se asocia a una reducción de eventos en pacientes con cardiopatía coronaria (CC). Por esto se han diseñado diversas encuestas socio-epidemiológicas y clínicas, con el objetivo de determinar factores de riesgo mayores para nuevos eventos, medir y corregir factores de riesgo modificables.

**Método:** Se seleccionaron sujetos del periodo 2008-2010, con cardiopatía coronaria (infarto agudo del miocardio (IAM) con elevación de ST (EST), síndrome coronario agudo (SCA) sin EST, cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia electiva o urgencia), que residían en Temuco. Fueron citados a control médico y exámenes de laboratorio donde se evaluaron sus factores de riesgo cardiovascular (CV).

**Resultados:** 160 pacientes evaluados. Media edad  $63,7 \pm 9,3$  años (rango 37-79 años), 32,5% sexo femenino. Situación clínica actual: 68,7% asintomático y 88,1% en capacidad funcional I - II.

**Factores de riesgo CV:** Hipertensión 89,3%, dislipide-

mia 61,2%, DM tipo 2 37,5%, antecedente IAM en padres 12,4%, tabaquismo activo 8,7% (pre-evento CV, 48,2%).

**Fármacos de acción CV en uso actual:** aspirina 88,5%, estatinas 80%, IECA o ARA II 76,8%, beta bloqueadores 69,3%, diuréticos 28,7%, clopidogrel 23,1%, antagonista de los canales calcio 14,3%, espironolactona 12,5%. Terapias en pacientes con DM tipo 2: dieta 75%, metformina 28,7%, insulina 12,5%, sulfonilureas 9,3%.

Cumplimiento de metas CV, según año del evento.

Metas Cardiovasculares	2008	2009	2010	TOTAL
Hipertensos (PA<140/80)	50,7%	49,0%	40,0%	48,2%
Diabéticos (PA<130/80)	50,0%	56,0%	27,2%	48,3%
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <25 Kg/m <sup>2</sup>	23,1%	19,0%	10,7%	19,3%
Mujeres cintura <88 cm	14,2%	22,7%	11,1%	17,3%
Hombres cintura <102cm	66,6%	80,4%	47,3%	68,5%
Hb A1c <7% en DM	50,0%	52,3%	50,0%	50,9%
Colesterol total < 200mg/dL	62,3%	68,2%	71,3%	66,2%
Triglicéridos < 150mg/dL	56,2%	55,5%	35,7%	52,5%
LDL < 100 mg/dL	46,3%	58,7%	46,3%	51,2%
LDL < 70 mg/dL	20,9%	20,5%	25,0%	21,2%
HDL > 40 mg/dL	94,2%	87,3%	89,2%	90,6%

\* $p < 0,05$  vs Controles; \*\* $p < 0,05$  vs Controles e HTA alto riesgo (post ANOVA)

**Conclusiones:** Luego del evento coronario, los pacientes han mantenido el número de fármacos de acción cardiovascular. A pesar de ello, existe un déficit en el cumplimiento de las metas de riesgo, lo que obliga elaborar una estrategia de adherencia así como de dosificación que permitan una prevención secundaria efectiva.



## 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/](http://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 o fotografías deben venir anexadas en un Power Point o en el mismo word del artículo original y deben tener 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.

## EVENTOS SOCHICAR

Curso Prevención	13 y 14 Abril	Santiago
Curso de Ecocardiografía	24, 25 y 26 Mayo	Santiago
Curso Anual	26 27 y 28 Julio	Santiago
Curso Arritmias	28 y 29 Septiembre	Santiago
Curso Hemodinamia	18 19 y 20 Octubre	Santiago
Congreso	1 2 3 y 4 Diciembre	Concepción

 2012

