



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- C Dauvergne et al. Angioplastia coronaria ambulatoria vía transradial.
- L Gajardo et al. Aterosclerosis coronaria en Diabetes Mellitus
- C Navarrete et al. HTA en comunidades Pehuenches
- A Zapata et al. Sobrepeso en población Atacameña
- MC Ortiz et al. Uso “off label” de stents coronarios medicados

Investigación Básica

- MP Ocaranza et al. Polimorfismo de la ECA en la actividad del eje ECA2/Ang-(1-9)

Editorial

- JF Miquel: Factores de riesgo en población originaria.

Artículo de revisión

- T Romero: Riesgo cardiovascular del adulto asintomático.

Nueva serie: Prevención Cardiovascular

- S Kunstmann et al. Aterosclerosis en la mujer
- H Prat: AVE y estatinas

Imágenes en Cardiología

- L Gabrielli et al. Eco TE tridimensional en intervenciones cardíacas percutáneas

Caso clínico

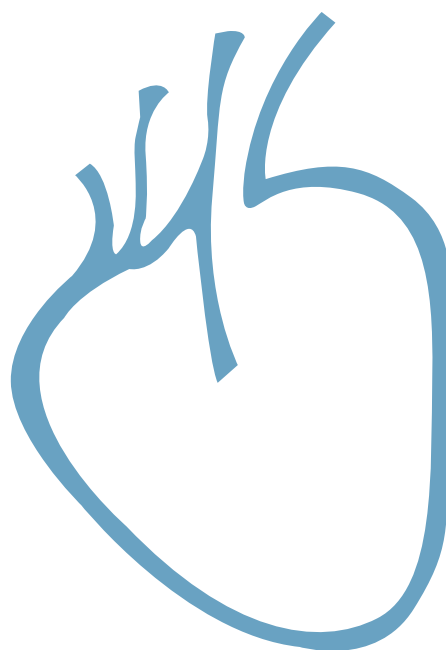
- D Lindefjeld et al. Cierre de leak periprotésico mitral

Cartas al Editor

- S Morán.



Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





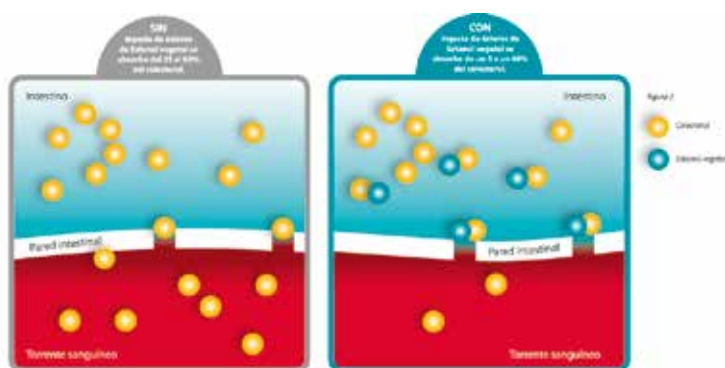
ESTANOS VEGETALES EN EL MANEJO DE LA DISLIPIDEMIA

• ¿QUÉ SON LOS ESTANOS VEGETALES?

Los estanos son moléculas de estructura muy similar al colesterol, pero con diferencias significativas. La diferencia se debe a la presencia en los estanos de un grupo metilo o etilo en su cadena lateral, y por carecer de la insaturación entre los carbonos C-5 y C-6. Los estanos más comunes son sitostanol y campestanol.

• ¿CÓMO FUNCIONAN LOS ESTANOS VEGETALES?

Cuando el éster de estanol vegetal alcanza el tracto digestivo es hidrolizado en estanos vegetales y ácidos grasos. En las micelas mixtas los estanos reemplazan las partículas de colesterol debido a la similitud estructural del estanol vegetal y el colesterol. Por lo tanto menos colesterol es absorbido en el torrente sanguíneo. El éster de estanol vegetal reduce la absorción de colesterol dietético y biliar.



• EFECTIVIDAD COMPROBADA

Más de 60 estudios clínicos en el mundo comprueban la eficacia del estanol vegetal. Se ha demostrado que 2 gramos de estanos vegetales al día producen una reducción del colesterol LDL entre un 10% y un 15% (1,2). Si esto se combina con una dieta sana, baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducirse el colesterol LDL en un 20% (1). En el caso del individuo que ya está tomando estatinas para la reducción del colesterol, actúa como un coadyuvante al mismo. Las estatinas inhiben la producción de colesterol y los estanos vegetales bloquean parcialmente la absorción del mismo a nivel del tracto digestivo. Se ha comprobado que el agregar estanol vegetal resulta en una reducción adicional del colesterol LDL sérico de entre un 10% y un 15% (3).

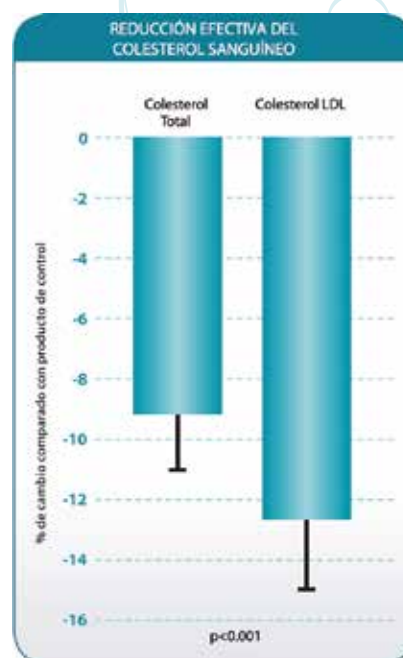


Figura 1. El éster de Estanol vegetal reduce efectivamente el colesterol total y el colesterol LDL. Hallikainen et al., 2009.



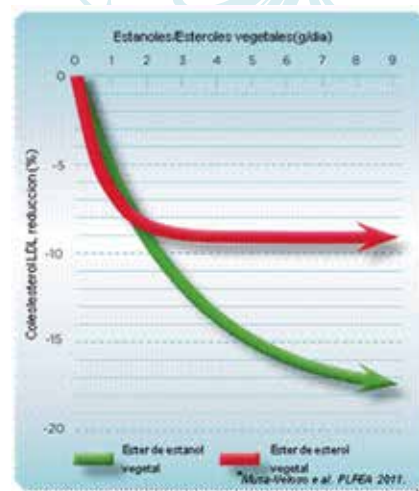
ESTANOL VEGETALES EN EL MANEJO DE LA DISLIPIDEMIA

● ESTANOL V/S ESTEROLES VEGETALES

El éster de estanol vegetal y el éster de esteroles vegetal difieren entre sí en muchos aspectos que se describen a continuación. Por lo tanto, no deberían ser tratados y considerados como un solo agente para reducción del colesterol como "fitoesteroles" y sus efectos sobre la fisiología humana y la salud deberían ser evaluados por separado.

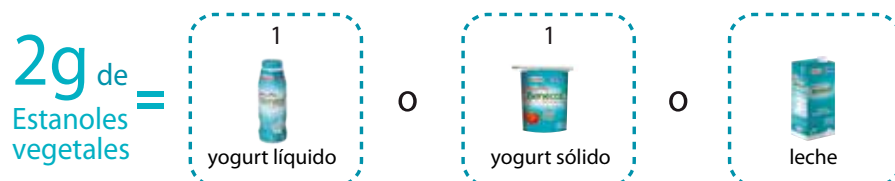
● DIFERENCIAS

	ESTER DE ESTANOL VEGETAL	ESTER DE ESTEROL VEGETAL
Componentes principales	Sitostanol, campestanol.	Sitostanol, campestanol.
Rata de absorción	0.04 - 0.2% (100 veces menor). <i>(Gylling et al. Eur J.Nutri 2010; 49: 111-117)</i>	0.5 - 2% <i>(Gylling et al. Eur Cardiol 2010; 6(3):18-21, Jansen, P, et al.Biochimica et Biophysica Acta 1761(2006) 445-453)</i>
Efecto medicinal	Reduce absorción de colesterol y esteroles plasmáticos. <i>(Thompson G et al. Am J. Cardiol. 2005, 96 (suppl) 37D-39D & Hallikainen et al. 2000)</i>	Reduce solo la absorción del colesterol. <i>(Thompson G et al. Am J. Cardiol. 2005, 96 (suppl) 37D-39D)</i>
Eficacia a consumos de 1.5-2.4 g/d	Reduce C-LDL en 7-10% <i>(Miettinen TA et al., NEJM, 1995, Hallikainen MA & Uusitupa MJ, Am J Clin Nutr 1999, Mensink RP et al., Atherosclerosis 2002, Katan M.B. et al. Mayo Clin.Proc.78 (2003) 965-978, Thompson J et al., Am J Cardiol,2005, 96 (suppl) 3D-9D)</i>	Reduce C-LDL en 7-10% <i>(Katan M.B. et al. Mayo Clin.Proc.78 (2003) 965-978, Thompson J et al., Am J Cardiol,2005,96(suppl) 3D-9D)</i>
Eficacia a consumos mayores a 2.4 g/d	Generan reducciones adicionales del colesterol. <i>(Mesink et al. Am J. Clin. Nutr; 2010; 92; 24-33. Gylling et al. Eur J Nutri 2010;49; 111-117)</i>	No genera reducciones adicionales del colesterol. <i>(Musa-Veloso et al. PLEFA 2011b; Sept, Davidson et al. 2001, Hendriks et al. 1999)</i>



● ESTANOL VEGETAL EN CHILE

El estanol vegetal en Chile se encuentra presente en forma exclusiva bajo la marca Surlat-Benecol® con una completa gama de nutritivos productos lácteos descremados y bajos en calorías. Benecol® es una marca internacional presente en más de 30 países de los 5 continentes y diariamente es preferido por millones de personas y profesionales de la salud. Cada porción de un producto Surlat Benecol® contiene la dosis diaria recomendada de estanol vegetal para ayudar a reducir el colesterol.



● REFERENCIAS

- (1.) Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and Safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(8): 965-78.
- (2.) Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases. *Ann Med.* 2004; 36(2): 126-34.
- (3.) Blair SN et al. *Cardiol* 2000; 86,46-52; De Jong A. et al. *Br J.Nutr* 2008; 100.937-941.





Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente

Dr. José Luis Vukasovic

Vicepresidente

Dra. Ivonne Aramburú

Past Presidente

Dr. Fernando Lanas

Directores

Directores 2011- 2012

Dr. Pedro Becker Rencoret

Dr. Paul Mac Nab Martin

Dr. Hernán Prat Martorell

Dr. Víctor Rossel Mariangel

Dr. Polentzi Uriarte García de Cortaza

Directores 2012 -2013

Dr. Cristián Baeza Prieto

Dr. Rodrigo Ibañez Arenas

Dr. Marcelo Llancaqueo Valeri

Dr. Leonel López Urrutia

Dra. Marianella Seguel Ramírez

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.

Co-Editor

Dr. Gastón Chamorro 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 Lanas 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 Sempfendorfer, 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, 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 y www.scielo.cl.

Producción Gráfica: taller700 / patriciouribeb@taller700.cl / Impresión: R&R impresores



Investigación Clínica

- *Seguridad de la angioplastia coronaria ambulatoria por vía transradial. Experiencia de un centro.* 90
Christian Dauvergne, Gabriela Doberti, Benjamín Riesco, José Vicente Jara, Polentzi Uriarte, Víctor Pérez, Jorge Sandoval, Carlos Deck, Mario Araya.

- *Diferencias en la aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2 evaluados con el Score de Gensini* 96
Luis Gajardo, Eduardo Lecannelier, Reinaldo Venegas, Luis Pérez, Álvaro Saldaña, Gilda Vargas, Jessica Parra, Virginia Segall, Isabel Robles, Jorge Gajardo, Liliana Lamperti.

- *Prevalencia de hipertensión arterial en comunidades pehuenches, Alto Biobio* 102
Claudia Navarrete Briones, Ricardo Cartes-Velásquez.

- *Niveles de malnutrición por exceso en la población atacameña de una región rural y una urbana en el norte de Chile* 108
Antonio Zapata, Trinidad Madrid, Franco Zapata, Claudia Fernández, Pabla Flores.

- *Uso “off label” de Stents Coronarios Medicados: Factores pronósticos en el Seguimiento.* 112
María Clara Ortiz, Diana Cristina Carrillo, Magda Cristina Cepeda.



Investigación Básica

- *Mayores niveles de ECA y Angiotensina II determinados genéticamente, se asocian a menor actividad del eje EC2/angiotensina-(1-9) y mayor remodelamiento de la pared aórtica de ratas hipertensas.* 118
Jackeline Moya, Ulises Novoa, Nicolás Escudero, Iván Godoy, Mario Chiong, Sergio Lavandero, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.

Editorial

- *Salud y enfermedad en nuestras poblaciones originarias: ¿que los hace ser mas susceptibles o resistentes a ciertas enfermedades prevalentes?* 121
Juan Francisco Miquel

Artículo de revisión

- *¿Cuál es el riesgo cardiovascular del adulto asintomático?* 134
Tomás Romero.

Prevención Cardiovascular

- *Aterosclerosis en la mujer: factores de riesgo y prevención* 142
Sonia Kunstmann, Renatta de Grazia, Daniela Gainza.
- *Enfermedad cerebrovascular y estatinas* 148
Hernán Prat

Imágenes en cardiología

- *Ecocardiografía transesofágica tridimensional en la evaluación, guía y seguimiento de intervenciones cardíacas percutáneas.* 152
Luigi Gabrielli, Carlos Brambila, Rocío Robles, Silvia Montserrat, Bárbara Vidal, Manuel Azqueta, Marta Stiges, Carles Paré.

Caso Clínico

- *Cierre de leak periprotésico mitral con Amplatzer Vascular Plug III, vía transapical y toracotomía mínima* 154
Dante Lindefjeld, Alejandro Martínez, Felipe Heusser, Ricardo Zalaquett, Samuel Córdova, Manuel Méndez, Pedro Becker.

Cartas al editor

- 159
Sergio Morán



Clinical Research

-
- *Safety of trans-radial ambulatory coronary angioplasty: a single center experience.* 90
Christian Dauvergne, Gabriela Doberti, Benjamín Riesco, José Vicente Jara, Polentzi Uriarte, Víctor Pérez, Jorge Sandoval, Carlos Deck, Mario Araya.
-
- *Differences in coronary atherosclerosis assessed with the Gensini score between men and women with type 2 Diabetes.* 96
Luis Gajardo, Eduardo Lecannelier, Reinaldo Venegas, Luis Pérez, Álvaro Saldaña, Gilda Vargas, Jessica Parra, Virginia Segall, Isabel Robles, Jorge Gajardo, Liliana Lamperti.
-
- *Prevalence of hypertension in Pehuenche communities living in the area of Alto Bio Bio, Chile.* 102
Claudia Navarrete Briones, Ricardo Cartes-Velásquez.
-
- *Malnutrition causing overweight and obesity in urban and rural populations of atacameños, from northern Chile.* 108
Antonio Zapata, Trinidad Madrid, Franco Zapata, Claudia Fernández, Pabla Flores.
-
- *Predictors of major adverse cardiac after off label use of drug eluting stents in coronary angioplasty.* 112
María Clara Ortiz, Diana Cristina Carrillo, Magda Cristina Cepeda.



Basic Research

- *Increased levels of ACE and angiotensin II genetically determined are associated with lower ACE2/Angiotensin-(1-9) activity axis and aortic wall increased remodeling in hypertensive rats.* 118
Jackeline Moya, Ulises Novoa, Nicolás Escudero, Iván Godoy, Mario Chiong, Sergio Lavandero, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.

Editorial

- *Health and disease in our native populations: what makes them more susceptible or resistant to certain diseases?* 121
Juan Francisco Miquel.

Review article

- *Cardiovascular risk in asymptomatic adults.* 134
Tomás Romero

Cardiovascular Prevention

- *Atherosclerosis in women: risk factors and its prevention* 142
Sonia Kuntsmann.
- *Cerebrovascular accidents and statins* 148
Hernán Prat.

Images in Cardiology

- *Three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation, guidance and monitoring of percutaneous cardiac interventions.* 152
Luigi Gabrielli, Carlos Brambila, Rocío Robles, Silvia Montserrat, Bárbara Vidal, Manel Azqueta, Marta Stiges, Carles Paré.

Case Report

- *Mitral periprosthetic leak closure by transapical and minimal thoracotomy* 154
Dante Lindefjeld, Alejandro Martínez, Felipe Heusser, Ricardo Zalaquett, Samuel Córdova, Manuel Méndez, Pedro Becker.

Letter to the Editor

- Sergio Morán. 159





Seguridad de la angioplastia coronaria ambulatoria por vía transradial. Experiencia de un centro.

Christian Dauvergne^{1,2}, Gabriela Dobert², Benjamín Riesco², José Vicente Jara², Polentzi Uriarte^{1,2}, Víctor Pérez¹, Jorge Sandoval¹, Carlos Deck¹, Mario Araya^{1,2}.

1. Laboratorio de Hemodinamia, Instituto Nacional del Tórax.

2. Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Recibido el 15 de marzo 2012 / Aceptado el 1 de junio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 90 - 95

Introducción: El número creciente de intervenciones coronarias ha generado una demanda mayor de camas hospitalarias. Se ha reportado que luego de un período postintervención de 4 a 6 horas no se observan complicaciones asociadas a la angioplastia coronaria (AC).

Objetivo: Evaluar la seguridad del alta precoz luego de la angioplastia coronaria.

Material y métodos: Se analizaron los pacientes (pts) sometidos a AC y dados de alta luego de una observación de 4 horas, en el período comprendido entre Enero 2004 y Agosto 2010. Se analizaron las variables clínicas y angiografías. Se consideraron criterios de seguridad: infarto y/o trombosis del stent, complicaciones hemorrágicas y mortalidad hasta los 30 días.

Resultados: Se realizó AC ambulatoria a 414 pacientes con una edad de 63.17 ± 10.4 años. 80% fueron hombres. El 53% fueron portadores de enfermedad de 2 y 3 vasos. La AC fue exitosa en el 95.9% de casos. El 49% de las lesiones tratadas fueron de complejidad mayor (tipo B2 y C). Se analizaron los índices de seguridad en tres períodos: 4 a 24 horas, 24 horas a 7 días y de 7 días a 30 días, observándose solo 3 hemorragias menores en el período más precoz y ningún sangramiento mayor, nueva revascularización, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, ni mortalidad en ninguno de los tiempos analizados.

Conclusión: El alta precoz luego de la AC por vía radial es un procedimiento seguro independiente de la complejidad de la anatomía coronaria.

Correspondencia:

Dr. Christian Dauvergne
Instituto Nacional del Tórax
J. M. Infante 717 Providencia
Email: cdauvergnem@yahoo.com



Safety of trans-radial ambulatory coronary angioplasty: a single center experience

The increasing number of percutaneous coronary angioplasty (PTCA) procedures poses a strain on the availability of hospital. There is evidence that no complications of PTCA are observed 4 o 6 hr after the procedure.

Aim: To evaluate the safety of early discharge after PTCA

Methods: Patients submitted to PTCA from January to August 2010 who were discharged after a 4 hr observation period had their clinical and angiographic characteristics assessed. Infarction, stent thrombosis and 30 day mortality were determined.

Results: 414 patients were included. Mean age

was 63.2 years (SD 10.4), 80% of them males. 53% had 2 or 3 vessel disease. PTCA was successful in 95.9 % of cases. 49% of coronary artery lesions were type B2 or C. 3 minor bleeding episodes occurred before 24 hr after the procedure. No major bleedings, new revascularization, acute myocardial infarction, stroke were seen up to 30 days post procedure. There was no mortality.

Conclusion: Early discharge after trans-radial artery PTCA is safe even for treatment of complex coronary artery lesions.

Key words: Radial Approach, PTCA, early discharge

Introducción:

La angioplastia coronaria tradicionalmente se ha realizado por vía transfemoral en pacientes hospitalizados, los que deben, a lo menos, permanecer una noche en el hospital. El explosivo aumento del número de procedimientos intervencionales coronarios ha incrementado la demanda de camas en los recintos asistenciales. En el intervencionismo transfemoral, las complicaciones del sitio de acceso (hemorragia, hematomas superficiales o del sitio de punción, pseudoaneurismas y fístulas arteriovenosas) son complicaciones no poco frecuentes y que se presentan en el rango de 3% a 5% de todos los casos. Estos efectos adversos resultan en la necesidad de transfusiones o reparaciones quirúrgicas, lo que inevitablemente prolonga la hospitalización con incremento directo o indirecto de los costos. La incidencia de tales complicaciones es mayor con la terapia antiagregante plaquetaria y antitrombótica agresiva de la actualidad, en el escenario de intervencionismo coronario. La obesidad, edad avanzada, y sexo femenino han sido asociados a una mayor tasa de complicaciones periféricas¹.

A pesar del advenimiento de catéteres de menor perfil y de sistemas hemostáticos (sutura, tapones y parches)^{2,3}, solo el acceso transradial ha demostrado disminuir las complicaciones vasculares. Campeau en 1989⁴ y posteriormente Kiemeneij en 1993⁵ demostraron la seguridad y eficacia de la vía transradial para el cateterismo diagnóstico y terapéutico receptivamente.

Se ha propuesto que una observación de cuatro horas luego de una angioplastia coronaria electiva podría ser suficiente, ya que la oclusión aguda del vaso es improbable luego de este período⁶. Aunque estudios internacionales han validado una estrategia de angioplastia con alta precoz el mismo día del intervencionismo⁷, su práctica no se ha difundido mayoritariamente, existiendo solo reportes aislados en Chile. El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad del alta precoz el mismo día de la angioplastia en pacientes no complicados.

Métodos

Este estudio observacional se realizó en el Instituto Nacional del Tórax en el período comprendido entre el 1 de Enero del 2004 y el 31 de Agosto del 2010. En la base de datos del laboratorio de Hemodinamia se registraron las características demográficas y angiográficas, la incidencia y el tiempo de las complicaciones de todos los pacientes con un resultado angiográfico óptimo, en los que se procedió con el alta luego de un período de observación de 4 horas libre de eventos adversos.

En todos los pacientes se contó con el Consentimiento Informado aprobado por el Comité de Ética Asistencial del Instituto Nacional del Tórax.

Los end point primarios fueron los eventos adversos posteriores al alta precoz hasta un mes luego de la misma, e incluyeron: muerte, infarto agudo del miocardio, revascularización urgente de la lesión tratada, accidente cerebro-



vascular y las complicaciones del sitio de punción.

Criterios para determinar angioplastia ambulatoria:

Se procedió al alta precoz en todos los enfermos en los que se dieron la totalidad de los siguientes hechos:

1. Paciente ambulatorio.
2. Angioplastia sin complicación.
3. Resultado óptimo, definido como estenosis residual menor de 30% y flujo TIMI III.
4. Pacientes que si bien tuvieron un síndrome coronario agudo reciente, al momento de la angioplastia se encontraban estables.
5. Ausencia de otras condiciones clínicas que requieran prolongar la hospitalización.

Procedimiento

Luego de una punción radial exitosa bajo anestesia local con Lidocaína, se introdujo un introductor radial 6F (Terumo Corporation. Tokio, Japón), lo que se siguió de la administración por esta vía de mezcla de Verapamilo 2.5 mg más Heparina 10.000 UI. En ningún paciente se realizó determinación de ACT (tiempo de activación del coágulo, de su abreviatura en inglés). El catéter guía se seleccionó según el criterio del operador.

Todos los pacientes fueron pretratados con aspirina y recibieron inmediatamente después de la angioplastia una dosis de carga de Clopidogrel de 600 mg, seguida de 75 mg/día.

Inmediatamente después de terminada la angioplastia, se procedió con el retiro del introductor realizando la hemostasia con un vendaje compresivo o con el uso de TR Band (Terumo Corporation. Tokio, Japón), el que se mantuvo por un período de cuatro horas, según protocolo.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron contactados telefónicamente a las 24 horas y a los 7 días de realizado en procedimiento; y a todos se les realizó un control en Policlínico al mes del mismo.

Definiciones

Una angioplastia exitosa se definió como aquella con una estenosis residual menor al 30%, con flujo TIMI III, sin complicaciones durante el procedimiento y con el paciente estable sin dolor y/o cambios electrocardiográficos. Las lesiones se clasificaron según su complejidad de acuerdo a la clasificación de la American Heart Association/American College of Cardiology(8) en A, B1, B2 y C, considerándose de complejidad mayor a las dos últimas. Las complicaciones locales incluyeron: hematoma > a 5 cm de diámetro, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma. Las complicaciones hemorrágicas se clasificaron en mayores

o menores acorde a los criterios TIMI; la mayores se definieron como hemorragia intracraneal o retroperitoneal, caída del hematocrito en > 15% o necesidad de transfusiones. Se consideró a una hemorragia como menor si el hematocrito disminuyó en 10 a 15%. El diagnóstico de un Infarto del miocardio se definió básicamente como la necesidad de consultar por dolor torácico y en tal escenario debería estar asociado a un supradesnivel de ST mayor a 1 mm en las derivaciones precordiales o a 2 mm en pared inferior, con elevación de la CK mayor a dos veces el valor máximo considerado como normal, o la aparición de una nueva onda Q. Se consideró como un accidente cerebrovascular a todo déficit neurológico de nueva aparición transitorio o permanente.

Tabla 1: Características clínicas de 414 estudiados n (%)

Edad (años)	63.17 ± 10.4
Sexo	
Hombre	335 (80%)
Mujeres	79 (20%)
Factores de riesgo	
Diabetes Mellitus	117 (28.26)
Hipertensión arterial	335 (80.91)
Tabaquismo	137 (33.09)
Dislipidemia	251 (60.62)
IM antiguo	147 (35.5)
IM reciente (< 1 mes)	13 (3.1)
CRM	35 (8.45)
ACV	10 (2.41)
Enfermedad vascular periférica	55 (13.28)
Indicaciones del procedimiento	
Angina crónica estable	296 (71.49)
SCA reciente (< 1 mes)	86 (20.77)
Disfunción ventricular izquierda	19 (4.18)
Test de isquemia alterado	10 (2.4)

IM infarto al miocardio. CRM cirugía de revascularización miocárdica. ACV accidente vascular encefálico. SCA síndrome coronario agudo.

Resultados

Un total de 414 pacientes con registros completos se incluyeron en el presente estudio con edad promedio de 63.17 ± 10.4 años. De ellos, el 80% eran hombres, 28% fueron diabéticos, 81% hipertensos, 33% presentaban tabaquismo activo, 61% tenían dislipidemia, 35.5% un infarto previo, 3% un infarto reciente (menor a 30 días), 2.4% un accidente vascular encefálico antiguo y 13% enfermedad vascular periférica. La indicación del intervencionismo incluyó angina crónica estable en 71% de los enfermos, síndrome coronario agudo en 21%, disfunción ventricular izquierda en 4.5% y un test de isquemia positivo en 2.4% (tabla 1).



En la característica angiográfica se observó enfermedad de un vaso en 193 pacientes (46.6%), y en los restantes 221 (53.4%) enfermedad de dos y tres vasos. Se trataron un total de 431 lesiones (relación vasos tratados/paciente 1.04). Los vasos tratados correspondieron al tronco común izquierdo en 4 casos, arteria descendente anterior en 182, circunfleja en 97, coronaria derecha en 142 y a puentes venosos los restantes 6. Las lesiones según su complejidad correspondieron a tipo A 18%, tipo B1 33%, tipo B2 28% y a tipo C 21% (tabla 2).

Número vasos	
1 vasos	193 (46.6)
2 vasos	148 (35.74)
3 vasos	73 (17.63)
Vaso tratado (%)	
TCI	0.97 %
DA	42.2%
CX	22.5%
CD	32.9 %
PAC	1.39 %
Clasificación de la lesión (%)	
A	18 %
B1	33 %
B2	28 %
C	21 %

TCI Tronco común izquierdo. DA arteria descendente anterior
CX, arteria circunfleja. CD arteria coronaria derecha. PAC puente aorto-coronario.

	4 a 24 h	24 h a 7 días	8 a 30 días
Hemorragia menor	3	0	0
Hemorragia mayor	0	0	0
Revascularización vaso tratado	0	0	0
Infarto postprocedimiento	0	0	0
Accidente cerebrovascular	0	0	0
Muerte	0	0	0

Eventos adversos

Se logró el éxito de la angioplastia en el 96% de los casos, no lográndose cruzar la guía en el restante 4%. Debe anotarse que en ninguna de estas angioplastias frustras se realizó insuflación de un balón.

Se observaron 3 complicaciones, todas ellas hemorragias menores, entre las 4 y 24 horas luego del alta. No se observaron eventos adversos mayores (muerte, infarto agudo del miocardio, revascularización urgente de la lesión tratada, accidente cerebrovascular ni complicaciones hemorrá-

gicas mayores) y no se observaron complicaciones en los períodos de 24 horas a 7 días, ni de 7 a 30 días (tabla 3).

Discusión

La angioplastia coronaria no se ha realizado en pacientes ambulatorios por el riesgo de complicaciones impredecibles tanto cardíacas como vasculares dentro de las primeras 24 horas. El riesgo de oclusión subaguda del vaso tratado varía entre 2% y 25%^{1,9-15} y es máximo dentro de las primeras 4 a 6 horas⁶⁻⁷. Con el uso de stent coronarios se ha mejorado la seguridad en el paciente ambulatorio¹⁶⁻¹⁸, siendo actualmente el riesgo de trombosis subaguda inferior al 1% y la oclusión aguda por disección ha llegado a ser insignificante con el uso de estos dispositivos. Por otro lado la oclusión subaguda del stent suele observarse entre los días 2 y 7 luego del intervencionismo coronario^{19,20}, período que es posterior al alta de los pacientes no ambulatorios, por lo que la observación por una noche no otorga mayor seguridad.

Las complicaciones hemorrágicas se relacionan con las altas dosis de antitrombóticos y antiagregantes plaquetarios requeridos por el procedimiento, asociado al uso de introductores y catéteres de diámetro mayor a 6 French que habitualmente se utilizan en el intervencionismo coronario. Usualmente corresponden a hemorragias menores, pero la cirugía vascular y la necesidad de transfusiones no son del todo inhabituales en la angioplastia coronaria y los dispositivos de cierre de la arteriotomía femoral no han demostrado disminuir estas últimas complicaciones, como el abordaje radial²⁻⁵ que sí ha disminuido estos eventos adversos. Los introductores de bajo perfil (6 French), por su lumen interno permiten la realización de casi todas las técnicas de angioplastia, incluyendo a aquellas de bifurcación como kissing balloon, requiriéndose de diámetros mayores en algunas técnicas de debulking como la aterectomía rotacional con olivas superiores a 1.25 mm, que en todo caso, es de uso muy poco frecuente. Por otro lado, un bajo nivel de heparinización (5.000 a 10.000 UI) es seguro en el escenario de una angioplastia exitosa, lo que disminuye la posibilidad de complicaciones hemorrágicas posteriores al retiro de los introductores^{21,22}. En nuestro estudio utilizamos una dosis total única de Heparina 10.000 UI e introductores radiales 6 French a través de los cuales se realizaron las angioplastias con un éxito de 96% y con solo 3 complicaciones hemorrágicas en un total de 414 pacientes demostrando la seguridad de este procedimiento, dato concordante con la literatura internacional.

El tratamiento antiagregante plaquetario asociado con aspirina más clopidogrel ha demostrado ser eficaz en la disminución de la trombosis subaguda del stent. Se ha vis-



to que no existe diferencia entre administrar una dosis de carga menos de 6 horas antes del procedimiento o inmediatamente después²³; sin embargo, sí existe beneficio si se realiza antes de las 6 horas. Dado que la mayoría de las angioplastias en nuestro estudio siguieron inmediatamente al estudio diagnóstico, la dosis de carga de clopidogrel fue administrada después, no evidenciándose en ninguno de los pacientes con alta precoz complicaciones graves de oclusión trombótica, muerte o infarto.

Las lesiones tipo B2 y C se consideran complejas y, por ende, con mayor posibilidad de complicaciones agudas⁸. En nuestro estudio una alta proporción de las lesiones tratadas fueron tipo B2 y C (47%), sin que esto afectara la seguridad del alta precoz. El vaso mayoritariamente tratado fue la arteria descendente anterior (42%). En suma, en nuestro estudio, la complejidad de las lesiones no aumentó el riesgo del paciente con alta temprana cuando el resultado angiográfico era óptimo.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de nuestra experiencia la constituyen el que sea un estudio observacional y no prospectivo, y el que represente a un centro único. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en el análisis representa una muestra significativa de un centro con vasta experiencia en la técnica radial y nuestros datos son

concordantes con los de la literatura internacional.

Otra limitación está en el hecho de que no se tomaron niveles de enzimas cardíacas en las primeras 24 horas luego del procedimiento y así nuestra definición de infarto agudo del miocardio no es completa. No obstante, ningún enfermo consultó por dolor y en ninguno se documentó, posteriormente, la aparición de una nueva onda Q lo que refleja la seguridad del procedimiento sin interferir en los resultados. Finalmente, una última limitación se traduce en la falta de control de función renal ulterior al procedimiento. Sin embargo, en nuestra Institución no se realiza creatinina de control, salvo en pacientes de riesgo, por lo que esta variable no se analizó.

Conclusión

El alta temprana del paciente estable sometido a una angioplastia exitosa y sin complicaciones, luego de un período de observación de 4 horas, es segura, independiente de la complejidad de la lesión tratada.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Srta. Marcela Moreno, Secretaria del Departamento de Cardiología de Clínica Alemana de Santiago, por su ayuda en la confección de este manuscrito.

Referencias:

1. WAKSMAN R, KING III SB, DOUGLAS JS, SHEN Y, EWING H, MUELLER L, et al. Predictors of groin complications alter balloon and new-device coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75: 886-9
2. MANN T, COWPER PA, PETERSON ED, CUBEDDU G, BOWEN J, GIRON L, et al. Transradial coronary stenting: comparison with femoral access closed with an arterial suture device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 150-6
3. HILDICK-SMITHDJ, WALSH JT, LOWE MD, SHAPIRO LM, PETCH MC. Transradial coronary angiography in patients with contraindications to the femoral approach: an análisis of 500 cases. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61:60-6
4. CAMPEAU L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiograph. *Cath Cardiovasc Diagn* 1989; 16: 3-7
5. KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 30: 173-8
6. KOCH T, PIEK J, DE WINTER R, DAVID G, MULDER K, et al. Short-Term (4 hours) Observation alter elective Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1591-4
7. JABARA R, GADESAM R, PEMDYALA L, CHRONAS N, CRISCO L, KING SB, et al. Ambulatory discharge alter transradial coronary intervention: Preliminary US single-center experience (same-day transradial intervention and discharge evaluation, the STRIDE Study). *AM Heart J* 2008; 56: 1146.6
8. RYAN TJ, BAUMAN WB, KENNEDY JW, KEREIAKES DJ, KING SB 3RD, MCCALLISTER BD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*



- 1993;88: 2987-3007
9. COWLEY MJ, DORROS G, KELSEY SF, VAN RADEN M, DETRE KM. Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:C12.
 10. DETRE KM, HOLUBKOV K, KELSY S, COWLEY MJ, BOURASSA MG, FAXON DP, et al. Incidences and consequences of periprocedural occlusion: the 1985-86 National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *Circulation* 1990;82:739-750.
 11. SIMPFENDORFER C, BELARDI J, BELLAMY G, GALAN K, FRANCO I, HOLLMAN J. Frequency, management and follow up of patients with acute coronary occlusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;59:267.
 12. SINCLAIR IN, MCCABE CH, SIPPERLY ME, BAIM DS. Predictors, therapeutic options and long-term outcome of abrupt reclosure. *Am J Cardiol* 1988;61:61G.
 13. ELLIS SG, ROUBIN GR, KING SB III, DOUGLAS JS, WEINTRAUB WS, THOMAS RG, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 1988;77:372.
 14. DE FEYTER PJ, VAN DEN BRAND M, LAARMAN GJ, VAN DOMBURG R, SERRUYS PW, SURYAPRANATA H. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty: frequency, prediction, clinical course, management and followup. *Circulation* 1991; 83: 927-936.
 15. DE FEYTER PJ, DE JAEGERE PPT, SERRUYS PW. Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;127:643-651.
 16. SLAGBOOM T, KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ, VAN DER WIEKENT R. Outpatient coronary angioplasty: feasible and safe. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 421-7.
 17. KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ, SLAGBOOM T, STELLA P. Transradial Palmaz Schatz coronary stenting on an outpatient basis: results of a prospective pilot study. *J Invas Cardiol* 1995; 7: 5A-11A.
 18. KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ, SLAGBOOM T, VAN DER WIEKEN R. Outpatient coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 323-327.
 19. SERRUYS PW, DE JAEGERE P, KIEMENEIJ F, MACAYA C, RUTSCH W, HEYDRICKX G et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
 20. FISCHMAN DL, LEON MB, BAIM DS, SCHATZ RA, SAVAGE MP, PENN I, et al. A randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
 21. KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ, ODEKERKEN D, SLAGBOOM T, VAN DER WIEKEN R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the ACCESS study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1269-1275.
 22. KOCH KT, PIEK JJ, DE WINTER RJ, DAVID GK, MULDER K, TIJSSEN JGP, et al. Safety of low-dose heparin in elective coronary angioplasty. *Heart* 1997; 77: 517-522.
 23. STEINHUBL SR, BERGER PB, MANN JT III, DELAGO C, TOPOL EJ. Early and sustained dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.



Diferencias en la aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2 evaluados con el Score de Gensini

Luis Gajardo¹, Eduardo Lecannelier¹, Reinaldo Venegas¹, Luis Pérez¹, Álvaro Saldaña¹, Gilda Vargas^{2A}, Jessica Parra^{3B}, Virginia Segall^{3B}, Isabel Robles^{3B}, Jorge Gajardo^{1C}, Liliana Lamperti^{4DE}.

¹ Facultad de Medicina, C Estudiante Medicina, Universidad de Concepción

² Facultad de Ciencias, A MSc en Estadística, Universidad del Bío-Bío

³ Centro Cardioquirúrgico, B Enfermera Universitaria, Hospital Regional de Concepción

⁴ Facultad de Farmacia, D Bioquímico, E PhD, Universidad de Concepción

Trabajo financiado por Dirección de Investigación DIUC 209085032-1, Universidad de Concepción

Recibido el 4 de julio de 2011 / Aceptado el 5 de marzo de 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 96 - 101

Antecedentes y Objetivos: Las mujeres diabéticas tienen mayor morbi-mortalidad asociada a eventos coronarios isquémicos que los hombres. Este estudio describe la extensión, magnitud y severidad de la aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

Métodos: Estudio de tipo descriptivo que incluyó a 162 pacientes diabéticos consecutivos con sospecha de aterosclerosis coronaria y estudiados con coronariografía. La magnitud de la aterosclerosis fue cuantificada utilizando el Score de Gensini.

Resultados: La edad promedio fue 64.8 años. Noventa y cuatro eran mujeres (58.0%). El tiempo de evolución de la diabetes fue mayor para mujeres que para hombres (152.1 ± 90.0 vs 120.2 ± 99.4 meses) respectivamente ($p < 0.05$). Las mujeres tuvieron un índice de

masa corporal (30.5 ± 5.1), superior al de los hombres (28.5 ± 5.2) ($p < 0.05$). La aterosclerosis coronaria significativa estuvo presente en el 61.7% de toda la población diabética, siendo en hombres de 76.5% versus 51.5% en mujeres (odds ratio: 1.5). El número de placas ateroscleróticas fue 195 en 68 hombres (2,86 placa/paciente) y de 168 en 94 mujeres (1,78 placa/paciente) ($p < 0.0043$). La presencia de aterosclerosis significativa en 1, 2 y 3 vasos se observó en el 7.4%; 17.6% y 51.5% de los hombres, respectivamente, versus el 12.8%; 10.6% y 27.7% en las mujeres, ($p < 0.0002$). La magnitud de la enfermedad coronaria medida con el Score de Gensini fue 69.4 ± 66.7 en hombres versus 35.6 ± 47.3 en mujeres ($p < 0.005$).

Conclusión: En este estudio observamos que hombres diabéticos tienen mayor extensión, magnitud y severidad de aterosclerosis coronaria que las mujeres diabéticas.

Correspondencia:

Dr. Luis Jorge Gajardo
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción.
Casilla 160 C, Concepción
Teléfono: (41)-2463962
Fax: (41) 2255700

Email: jgncardio@gmail.com, lgajardo@udec.cl



Differences in coronary atherosclerosis assessed with the Gensini score between men and women with type 2 Diabetes

Diabetic women have higher morbidity and mortality associated with ischemic coronary events than diabetic men, but the extension of coronary artery disease in both groups is less well established.

Aim: to compare the extension, magnitude and severity of coronary atherosclerosis between men and women with type 2 diabetes mellitus.

Method: 162 consecutive diabetic patients with suspected coronary atherosclerosis studied by coronary angiography were included. The magnitude of atherosclerosis was quantified using the Gensini Score.

Results: The average age was 64.8 years. Ninety-four patients were women (58.0%). Diabetes was present for 152 ± 90.0 months for women and 120 ± 99.4 months for men ($p < 0.05$). Women had a higher body mass index (30.5 ± 5.1) than men (28.5 ± 5.2 , $p < 0.05$).

The presence of significant coronary atherosclerosis in the entire diabetic population was of 61.7%: 76.5% in men and 51.5% in women (OR 1.5). The mean number of atherosclerotic plaques was 195 in 68 men (2.86 plaques/patient) and 168 in 94 women (1.78 plaques/patient, $p=0.0043$). Significant atherosclerosis in 1, 2 and 3 vessels was observed in 7.4%, 17.6% and 51.5% of men, respectively, versus 12.8%, 10.6% and 27.7% in women ($p < 0.0002$). The magnitude of coronary disease measured by Gensini Score was 69.4 ± 66.7 in men versus 35.6 ± 47.3 in women ($p < 0.005$).

Conclusion: Men with diabetes have greater extension, magnitude and severity of coronary atherosclerosis than diabetic women.

Key words: Coronary angiography. Diabetes mellitus. Atherosclerosis

Introducción

La Diabetes Mellitus 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto en salud pública, tanto por su elevada frecuencia, como por las complicaciones crónicas que produce y su importante papel como factor de riesgo de aterosclerosis¹. De todos los pacientes diabéticos que mueren en los Estados Unidos, el 65% es por enfermedad cardiovascular², siendo la aterosclerosis la principal causa de muerte prematura en estos pacientes y tanto mujeres como hombres diabéticos son vulnerables a la enfermedad coronaria isquémica. Los diabéticos tienen 2-4 veces mayor riesgo de infarto del miocardio y de muerte cardiovascular que individuos sin diabetes³, de tal forma que este desorden metabólico constituye un factor de riesgo independiente de mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular y probablemente uno de los más importantes para el desarrollo de la aterosclerosis coronaria⁴.

La morbi-mortalidad de la mujer diabética muestra un peor pronóstico en los cuadros coronarios agudos con tasas de mortalidad el doble que la del hombre diabético⁵ y un riesgo de isquemia cardíaca 3.3 veces superior comparada con mujeres no diabéticas⁶. En general, el riesgo relativo para enfermedad coronaria fatal asociado con DM2 es mayor al 50% en mujeres que lo observado en hombres⁷. Finalmente, para intentar explicar el mayor riesgo y

peor pronóstico de las mujeres diabéticas, algunos autores han señalado que la mujer diabética tendría un perfil de riesgo cardiovascular más adverso, una peor respuesta metabólica y una posible disparidad en el tratamiento que lo observado en el hombre diabético^{8,9}. Desde el punto de vista anatómico, en la población sin diabetes, se ha reportado que las mujeres tienen una menor frecuencia de coronariopatía obstructiva que el hombre, evaluada en la coronariografía^{10,11}. Sin embargo, la extensión, magnitud y severidad de la aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con DM2, estudiada por coronariografía invasiva no es conocida.

El objetivo fundamental de este estudio fue observar si existen diferencias en la presencia de aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con DM2 y evaluar la extensión, magnitud y severidad y de ella a través del Score de Gensini.

Metodología

Tipo de estudio y selección de pacientes

Estudio no experimental, descriptivo, efectuado en el Centro cardioquirúrgico del Hospital Clínico Regional de Concepción (HCRC) entre marzo de 2007 y marzo de 2009. El universo lo constituyeron pacientes con DM2, con al menos 5 años de evolución de su diabetes, en trata-



miento con insulina y/o hipoglicemiantes orales, quienes acudieron al Centro cardioquirúrgico del HCRC, desde donde fueron derivados a coronariografía por sospecha clínica de enfermedad coronaria y/o pruebas no invasivas positivas para insuficiencia coronaria. Los criterios de exclusión fueron: Insuficiencia renal severa con tasa de filtración menor a 30 ml/min; daño neurológico por accidente vascular cerebral; imposibilidad de efectuar estudio coronariográfico; alergia a medio de contraste; tratamiento con esteroides en forma crónica; presencia de enfermedad de tipo autoinmune; diabetes mellitus tipo 1 y pacientes sometidos a algún tipo de revascularización miocárdica previa.

La anamnesis, examen físico y un electrocardiograma basal fueron efectuados en la primera entrevista. Todos los pacientes fueron medidos y pesados. Se tomó una muestra sanguínea para análisis de perfil lipídico, glicemia y hemoglobina glicosilada A1c.

Todos los pacientes aprobaron su inclusión al estudio y firmaron el consentimiento informado.

Protocolo de estudio coronariográfico

El estudio coronariográfico se efectuó en un Angiógrafo marca Siemens. Los pacientes se hospitalizaron el mismo día del estudio y fueron dados de alta 24 horas más tarde. La vía de acceso fue femoral o radial de acuerdo al protocolo habitual que se utiliza en el Laboratorio de Hemodinamia. Se efectuó un mínimo de 9 proyecciones en cada estudio. Se consideró como estenosis significativa una reducción de la luz del vaso igual o superior al 50% de su diámetro. El examen fue informado por el cardiólogo operador y la información quedó almacenada en disco compacto, además del informe escrito que fue archivado y respaldado en el mismo laboratorio.

Cuantificación de la magnitud de la aterosclerosis coronaria.

Score de Gensini

El Score de Gensini es un método de cuantificación global de la magnitud de la aterosclerosis coronaria previamente validado por Peppes y col 2008¹². Este Score se calcula a partir de la información entregada en la coronariografía de cada paciente. Se asignó un valor a cada estenosis coronaria según su severidad y su importancia topográfica, evaluándose en al menos dos proyecciones. Para estenosis del 25%, 50%, 75%, 90%, 99%, y oclusiones completas les fueron asignados un valor de 1, 2, 4, 8, 16, y 32 respectivamente. A cada segmento vascular principal le fue asignado un factor multiplicador de acuerdo con la significancia funcional del área miocárdica suplida por ese segmento. De este modo al tronco común izquierdo le fue

asignado el valor 5; a la descendente anterior izquierda proximal: 2.5; al segmento proximal de la arteria circunfleja: 2.5; al segmento medio de la descendente anterior: 1.5; a la arteria coronaria derecha, el segmento distal de la descendente anterior, la arteria posterolateral y la arteria obtusa marginal: 1; y otras: 0.5. La evaluación del grado de estenosis de cada arteria fue efectuada en forma visual por al menos 2 observadores en forma independiente. La oclusión coronaria crónica fue definida como una obstrucción del 100% de la luz del vaso sin flujo anterogrado y con al menos 3 meses de antigüedad de la oclusión.

Marcadores Bioquímicos

Los niveles de glicemia y perfil lipídico fueron medidos según método fotométrico enzimático estandarizado (Roche) y la glicohemoglobina por el método estándar de HPLC (Cromatografía de alta eficiencia) (Menarini).

Análisis estadístico:

Para caracterizar la población objeto de estudio, se realizó un análisis de datos univariado para todas las variables clínicas, y para establecer comparaciones entre ambos géneros, para dichas variables se utilizaron pruebas de diferencia de proporciones y de diferencias de medias para las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente.

Para cuantificar la presencia de enfermedad coronaria se determinó la proporción de individuos que presentaban aterosclerosis coronaria en relación al total, lo que permitió además estimar la probabilidad de riesgo de que un sujeto de esta población tenga la enfermedad. La probabilidad estimada de padecer aterosclerosis coronaria se determinó mediante el odds ratio.

Para la medición de la severidad de la aterosclerosis y comparación según género, se utilizaron técnicas de estadística no paramétrica, tales como pruebas chi-cuadrado de homogeneidad para dos poblaciones y para la evaluación del riesgo de no tener ateromatosis, se utilizó el odds ratio.

Para establecer la magnitud de la aterosclerosis entre hombres y mujeres, se comparó el score de Gensini, descrito en la metodología, aplicando la prueba t para poblaciones independientes.

En todas las pruebas, se consideró que la diferencia es estadísticamente significativa, si el valor p es inferior a 0.05. Se utilizó el software estadístico SPSS versión 16.0.

Resultados

Características de la población

Un total de 162 pacientes consecutivos con DM2 fueron estudiados con coronariografía invasiva. Noventa y cuatro eran mujeres (58.0%) y 68 (42.0%) eran hombres. No



hubo diferencias significativas en las edades promedio entre los hombres (66 ± 10) y las mujeres (66 ± 9). Del total de la población estudiada, el 76% (123 pacientes) tenía cuadros coronarios estables y el 24% (39 pacientes) síndromes coronarios agudos, entre los cuales hubo 20 infartos agudos del miocardio.

Las mujeres presentaron un tiempo de evolución de DM2 mayor que los hombres, que en promedio fue de 152.1 ± 90 versus 120.2 ± 99.4 meses respectivamente ($p < 0.05$) y un índice de masa corporal (30.5 ± 5.1 Kg/m²) significativamente mayor que el de los hombres (28.5 ± 5.2 Kg/m²) ($p < 0.05$). Los niveles de hemoglobina glicosilada A1c promedio, estuvieron en la categoría de mal control metabólico para ambos géneros ($7.9 \pm 2.0\%$ versus $8.0 \pm 2.0\%$), presentando el 30.6% de los hombres niveles de hemoglobina glicosilada en rangos adecuados para un buen control metabólico versus el 28% de las mujeres. La hipertensión arterial se presentó en el 85,3% de los hombres y en el 91,5% de las mujeres ($p = 0,2156$) y la dislipidemia se observó en el 52,9% de los hombres versus el 44,6% de las mujeres ($p = 0,2991$). El 16,2% de los hombres tenía hábito tabáquico, versus tan sólo el 2,1% de las mujeres ($p = 0,0012$).

Descripción de la enfermedad coronaria

La presencia de enfermedad coronaria significativa (estenosis $\geq 50\%$) en la totalidad de la población estudiada fue de 61.7%, siendo de 76,5% en hombres vs 51,5% en mujeres (Odds ratio: 1.5) (Tabla 1).

El número total de placas ateroscleróticas con estenosis igual o superior al 50% observadas en la angiografía de 94 mujeres fue de 168 (1.78 placa/paciente) versus 195 placas ateroscleróticas en 68 hombres (2.86 placa/paciente) ($p < 0.0043$). La arteria más frecuentemente comprometida tanto en hombres como en mujeres fue la descendente anterior (Tabla 1).

La presencia de enfermedad significativa en 1, 2 y 3 vasos se observó en el 7.4%, 17.6% y 51.5% de los hombres respectivamente versus el 12.8%, 10.6% y 27.7% de las mujeres, siendo sólo el compromiso de tres vasos mayor para el género masculino ($p < 0.0002$). Se encontraron 64 vasos con oclusión crónica total, lo que fue significativamente mayor en hombres (57.3%) que en mujeres (26.5%) ($p = 0.0001$), destacando un porcentaje importante de oclusión total en hombres menores de 50 años de edad.

Score de Gensini

El análisis de la magnitud de la enfermedad coronaria a través del Score de Gensini fue de 69.4 ± 66.7 para los hombres versus 35.6 ± 47.3 para las mujeres ($p < 0.005$).

El Score de Gensini promedio en los síndromes coronarios agudos (SCA) fue significativamente superior a lo observado en cuadros coronarios estables ($p < 0.0001$). Los hombres presentaron un Score de Gensini superior tanto en SCA como en cuadros coronarios estables ($p < 0.003$) (Tabla 1).

Tabla 1. Enfermedad coronaria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

	Hombres (n = 68)	Mujeres (n = 94)	Valor p
Oclusiones no significativas (< 50%), %	23,5	48,9	0,001
Oclusiones significativas ($\geq 50\%$), %	76,5	51,5	0,0010
Nº placas totales (estenosis $\geq 50\%$)	195	168	
Relación placas/paciente	2,86	1,78	0,0043
Nº pacientes con lesiones $\geq 50\%$ en;	n (%)	n (%)	
1 vaso	5 (7,4)	12 (12,8)	0,2672
2 vasos	12 (17,6)	10 (10,6)	0,1988
3 o más vasos	35 (51,5)	26 (27,7)	0,0002
Nº vasos con oclusión crónica	39 (57,3%)	25 (26,5%)	0,0001
Oclusión crónica en menores de 50 años	16 (8,2%)	1 (5,9%)	0,0006
SG Total promedio (DS)	69,43 (66,7)	35,6 (47,3)	0,005
SG ACE promedio (DS)	54,9 (57,8)	28,1 (44,4)	0,0018
SG SCA promedio (DS)	107 (73)	69,6 (46,5)	0,003

SG (Score de Gensini)

DS (desviación estándar)

ACE (angina crónica estable)

SCA (síndrome coronaria agudo)

Discusión

En nuestro estudio, la aterosclerosis coronaria en diabéticos estuvo presente en el 61.7% de los pacientes. Esto concuerda con lo publicado en la literatura, en que las cifras oscilan entre 60 y 66%^{13,14}. Aún cuando esta cifra parece elevada, se debe considerar que el diagnóstico de aterosclerosis coronaria en este estudio es del tipo angiográfico y no clínico. Debe considerarse además que nuestra investigación no fue realizada en la población general, sino que en una muestra de pacientes con DM2 que acudieron a atención clínica y que tenían algún grado de sospecha de enfermedad coronaria clínica o de laboratorio. La alta prevalencia de aterosclerosis coronaria observada en este estudio viene a corroborar la información publicada hasta ahora, sobre el impacto de la DM2 sobre la aterosclerosis coronaria¹³. Estudios que comparen la presencia de enfermedad coronaria en diabéticos según género son escasos hasta el momento. En nuestro estudio, los hombres diabéticos tuvieron mayor extensión de aterosclerosis coronaria que las mujeres, con una probabilidad estimada de padecer aterosclerosis coronaria de un 50% superior para los hombres.

En la población estudiada no hubo diferencias en la edad promedio entre ambos grupos y considerando que se ha



señalado que las mujeres desarrollarían enfermedad coronaria 10-15 años más tarde que los hombres, este hallazgo podría explicar la menor presencia de aterosclerosis en las mujeres con DM2. Contrastando con lo anterior, más del 90% de la población femenina era mayor de 50 años y su tiempo de evolución de diabetes fue aproximadamente 2,6 años mayor que para los hombres. De otra parte, no existieron diferencias en el control metabólico tanto glucídico como lipídico, lo que debiera considerarse en el análisis de esta información. La evaluación del compromiso de todos los vasos coronarios a través de la coronariografía, considerando aterosclerosis significativa y no significativa fue claramente superior en hombres con DM2, demostrando una mayor carga de aterosclerosis coronaria. De lo publicado en población no diabética por Alexander y col., y O'Keefe-McCarthy y col.^{9,11}, destaca una menor frecuencia de coronariopatía obstructiva en mujeres que en hombres, evaluada a través de la coronariografía y el grupo de Ness y col.¹⁴ describen en un estudio retrospectivo entre hombres y mujeres, con y sin diabetes, una mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria en hombres diabéticos respecto a las mujeres diabéticas. Esto pone de manifiesto que en población tanto diabética como no diabética, la aterosclerosis coronaria es más severa en el género masculino. En este estudio, al utilizar el Score de Gensini se determinó que el riesgo de tener aterosclerosis coronaria fue un 28% menor en mujeres. Esta información es interesante porque entrega evidencias anatómicas de un menor compromiso vascular coronario en la mujer diabética cuando se compara con el hombre diabético, aún cuando las mujeres tenían en promedio mayor edad, mayor índice de masa corporal y un mayor tiempo de evolución de la DM2 que los hombres.

El riesgo de compromiso de múltiples vasos fue significativamente superior en hombres con DM2, una situación similar a lo observado en trabajos efectuados en la población general^{15,16}. Actualmente no hay estudios publicados que comparen la extensión, magnitud y severidad de la aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con DM2. Los resultados del Score de Gensini como herramienta de evaluación de la localización, severidad y magnitud de la aterosclerosis coronaria¹², viene a confirmar lo observado en nuestro estudio respecto a la extensión, compromiso de múltiples vasos y relación placa paciente descrita a partir de la coronariografía. Dado el método que utiliza el Score de Gensini para evaluar aterosclerosis coronaria, aparece como una herramienta útil al integrar en un solo valor, severidad, importancia topográfica y número de lesiones de

un individuo determinado. Nuestros resultados mostraron un Score de Gensini en hombres prácticamente el doble que lo observado en mujeres, situación que se refleja tanto en cuadros coronarios estables como agudos (Tabla 1).

En la población diabética de este estudio, la prevalencia de oclusión crónica de 1 y 2 vasos fue de 37.7% y 6.8%, respectivamente. En general las cifras de oclusión crónica publicada por otros autores en la población sin diabetes tienen un amplio espectro y oscilan entre 9 y 40%^{17,18}, alcanzando incluso a cifras tan altas como el 52% observado en el registro de Ryan y col.¹⁹. Estos valores dependen absolutamente de la población estudiada y del sesgo efectuado con ellos, especialmente cuando son poblaciones seleccionadas. Nuestra población de pacientes corresponde a un registro de pacientes con DM2 que consultaron en el Centro cardioquirúrgico por sospecha de enfermedad coronaria.

Como fue comentado en la introducción de este trabajo, la mujer tiene peor pronóstico, mayor riesgo de isquemia y mayor mortalidad que el hombre diabético, sin embargo hemos observado en nuestro estudio, que los hombres tienen claramente mayor extensión, magnitud y severidad de aterosclerosis coronaria evaluada en la coronariografía, así como también mayor carga aterosclerótica que las mujeres evaluada por el Score de Gensini. A raíz de lo anterior, podemos comentar que probablemente hay otros factores metabólicos o relacionados al género no investigados por nosotros, que impactan negativamente en la mayor morbimortalidad de la mujer diabética con cardiopatía isquémica.

Limitaciones del estudio:

Este trabajo de investigación tiene tres limitaciones que merecen ser comentadas. En primer lugar, la población diabética estudiada es parcialmente sesgada dado que son todos pacientes que tienen alguna sospecha de enfermedad coronaria. En segundo lugar los grupos no son totalmente comparables, en varias características demográficas, clínicas, antropométricas o de laboratorio. En tercer lugar la evaluación del grado de estenosis coronaria se hizo en forma visual y no se usó un software específico del angiógrafo para su cálculo, aún cuando fue efectuado por, al menos, dos observadores en forma independiente.

En conclusión, en este estudio hemos observado que hombres diabéticos tienen mayor extensión, magnitud y severidad de aterosclerosis coronaria que mujeres diabéticas, evaluado esto a través del Score de Gensini.



Referencias:

1. BOSCH X, ALFONSO F, BERMEJO J. Diabetes and cardiovascular disease. A comprehensive insight to the new epidemic of the 21st century. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 525-7.
2. THOM T, HAASE N, ROSAMOND W, HOWARD VJ, RUMSFELD J, MANOLIO T, et al. American Heart Association Statistics committee and stroke Statistics - 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics committee and stroke Statistics subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-e151.
3. HAFFNER SM, LEHTO S, RÖNNEMAA T, PYÖRÄLÄ K, LAAKSO M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 229-34.
4. GRUNDY SM, BENJAMIN IJ, BURKE GL, CHAIT A, ECKEL RH, HOWARD BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999; 100: 1134-46.
5. SOWERS JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 617-21.
6. SPENCER EA, PIRIE KL, STEVENS RJ, BERAL V, BROWN A, LIU B, et al. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol.* 2008; 23: 793-9.
7. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413-46.
8. HUXLEY R, BARZI F, WOODWARD M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
9. O'KEEFE-MCCARTHY S. Women's experiences of cardiac pain: a review of the literature. *Can J Cardiovasc Nurs.* 2008; 18: 18-25.
10. BUGIARDINI R, BAIREY MERZ CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-484.
11. SHAW LJ, SHAW RE, MERZ CN, BRINDIS RG, KLEIN LW, NALLAMOTHU B, ET AL. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Circulation* 2008; 117: 1787-1801.
12. PEPPE V, RAMMOS G, MANIOS E, KOROBOKI E, ROKAS S, ZAKOPOULOS N. Correlation between myocardial enzyme serum levels and markers of inflammation with severity of coronary artery disease and Gensini score: a hospital-based, prospective study in Greek patients. *Clin Interv Aging.* 2008; 3: 699-710.
13. HAMMOUD T, TANGUAY JF, BOURASSA MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 355-65.
14. NESS J, ARONOW WS, AHN C. Prevalence of coronary artery disease, ischemic stroke, and symptomatic peripheral arterial disease and of associated risk factors in older men and women with and without diabetes mellitus. *Prev Cardiol* 2000; 3: 160-162.
15. LOPES NH, PAULITSCH FDA S, GOIS AF, PEREIRA AC, STOLF NA, DALLAN LO, et al. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery study (MASS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 349-54.
16. JAVAID A, STEINBERG DH, BUCH AN, CORSO PJ, BOYCE SW, PINTO SLOTTOW TL, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 116: 1200-6.
17. KAHN JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J.* 1993; 126: 561-4.
18. EL GAYLANI N, MCADAM BF, WHITE U, GEARTY GF, WALSH MJ, CREAN PA. Immediate and follow-up results of coronary angioplasty—lessons for the future. *Ir Med J.* 1996; 89: 60-1.
19. CHRISTOFFERSON RD, LEHMANN KG, MARTIN GV, EVERY N, CALDWELL JH, KAPADIA SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 1088-91.



Prevalencia de hipertensión arterial en comunidades pehuenches, Alto Biobío.

Claudia Navarrete Briones,^{1, a}
Ricardo Cartes-Velásquez,^{2, 3, 4, b}

(1) CESFAM Ralco, Alto Biobío.

(2) Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de la Frontera.

(3) Centro de I+D en Odontología Social, CIDOS.org.

(4) Facultad de Odontología, Universidad de Concepción.

(a) Nutricionista.

(b) Cirujano Dentista.

Recibido el 10 de abril de 2012 / Aceptado el 4 de junio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 102 - 107

Antecedentes: En los últimos años se ha observado un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), que incluso afecta a población rural e indígena. Sin embargo, no existen datos de la población pehuenche, la que habita mayoritariamente en la comuna de Alto Biobío.

Objetivos: Determinar la prevalencia de HTA en habitantes de comunidades pehuenches y su relación con características etnodemográficas y el estado nutricional.

Métodos: Estudio de prevalencia, corte transversal, sobre una muestra de 400 individuos mayores de 15 años; la adquisición de datos se realizó entre mayo y octubre de 2011. Se incluyen variables sociodemográficas, étnicas y clínicas, estas últimas de acuerdo a criterios

diagnósticos del MINSAL.

Resultados: La prevalencia de HTA corresponde al 24,5%; no pesquimos diferencias estadísticamente significativas por sexo, etnia ni estado nutricional. En cambio, sí las hubo por edad, donde las personas mayores tenían una mayor prevalencia y gravedad de HTA que sus contrapartes más jóvenes; el 70,59% de los mayores de 65 años tenía HTA. De la misma forma, se aprecia un aumento progresivo de las presiones diastólicas, sistólicas y medias con la edad. Solo el 32% de la población previamente diagnosticada tenía presiones en rango normal.

Conclusiones: La prevalencia de HTA en comunidades pehuenches es similar a la nacional, siendo la edad el único factor de riesgo asociado a este diagnóstico.

Correspondencia:

Dra. Claudia Navarrete.

claudianavarreteb@yahoo.es

Fono 56-43-333821

Domingo Salvo s/n, Alto Biobío.



Prevalence of hypertension in Pehuenche communities living in the area of Alto Bio Bio Chile.

The prevalence hypertension is increasing in general, including the rural and native populations of Chile. However, there is no information regarding this problem in the Pehuenche population, which inhabits the High BioBio area.

Aim: to determine the prevalence of hypertension in Pehuenche communities and its relation to ethnic, demographic and nutritional factors

Methods: A cross sectional sample of 400 individuals 16 years and older were surveyed between May and October 2011. Socio-demographic, ethnic and clinical characteristics were assessed. The National Health Department's definitions were used.

Results: Hypertension was found in 24.5% of subjects. There were no differences in the prevalence of hypertension according to gender, ethnic factors or nutritional state. As expected, prevalence of hypertension increased with age, reaching 70.6% in those above 65 years. Both systolic and diastolic pressures increased with age. Only 32% of the previously evaluated subjects had a normal blood pressure.

Conclusion: the prevalence of Hypertension in pehuenches is similar to that observed in the overall Chilean population. There was no relation of hypertension prevalence to ethnic or nutritional factors.

Key words: hypertension, ethnic origin, risk factors

Introducción

En Chile, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte en adultos con el 28,35% del total de defunciones para el período 2005-2007¹, siendo la hipertensión arterial (HTA) de alta importancia para la salud pública. Por su rol en la morbi-mortalidad cardiovascular desde el año 2005 la HTA es patología GES, representando además uno de los 4 factores de riesgo mayores modificables para las enfermedades cardiovasculares, junto a dislipidemias, diabetes y tabaquismo².

La HTA afecta a una cifra estimada de mil millones de personas alrededor del mundo y se estima que produce 7,1 millones de muertes al año, ya que a medida que la población envejece la prevalencia de HTA se incrementa, especialmente en niveles socioeconómicos bajos. Así, la prevalencia en muchos países en vías de desarrollo, particularmente en sociedades urbanas, es tan alta como las observadas en las ciudades de países desarrollados³.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en chilenos es muy similar a la observada en países desarrollados. Diversos estudios han demostrado un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial desde el estudio de Berríos⁴ con un 8,8%, hasta un 25% en el estudio RICAR en el 2003⁵. Esto equivale a un aumento de un 90% en los últimos 5 años, aunque esta cifra es discutible, porque la

metodología entre los trabajos citados es completamente diferente. En ese sentido, en un estudio en la VIII Región, que comparó dos poblaciones similares evaluadas con el mismo método los años 1988 y 2004, dio una cifra inicial de un 18,6%, y 15 años después, de un 21,7% de la población mayor de 15 años, existiendo cifras más elevadas en poblados rurales que en los grandes centros urbanos⁶.

La obesidad ha sido involucrada de diversas maneras en el perfil de riesgo cardiovascular, algunas muy controversiales, como que la obesidad podría jugar un rol protector frente a la enfermedad cardiovascular⁷, o que los hipertensos delgados, por razones inexplicadas tienen mayor mortalidad⁸. El estudio de 26 años de seguimiento de Framingham mostró que la obesidad era un factor de riesgo independiente de la edad, colesterol, tabaquismo, intolerancia a la glucosa e hipertrofia ventricular izquierda, tanto en hombres como en mujeres⁹. Otros estudios realizados en Chile han demostrado que la frecuencia de obesidad aumenta en los niveles socioeconómicos inferiores, lo que expone al sector más vulnerable de nuestra población a un mayor riesgo coronario¹⁰.

La hipertensión arterial y la obesidad representan un importante problema de salud pública, que obligan a establecer programas de prevención, detección, evaluación y tratamiento adecuados. Este estudio evalúa la prevalencia de HTA y obesidad en población de la comuna de Alto Biobío, que tiene un alto porcentaje de población pehuen-



che, de manera de establecer estrategias de salud apropiadas a esta localidad.

Metodología

El presente estudio de prevalencia forma parte del proyecto “Küme Mogüen Pehuenche” (“Buena Salud Pehuenche”), que tiene el objetivo de cuantificar las patologías cardiovasculares de nuestra comuna y que cuenta con la autorización y apoyo del DSM de Alto Biobío y el Servicio de Salud Biobío.

La adquisición de datos fue realizada entre mayo y octubre de 2011, siendo la población objetivo los individuos mayores de 15 años de las comunidades rurales de Alto Biobío, con un universo de 4.921 personas, según datos validados a octubre del 2010 por FONASA.

La estimación muestral, de 370 individuos, se basó en un prevalencia estimada para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de 2,4%, precisión de 1,5% y un nivel de confianza de 95%. Se trabajó con los parámetros de DM2 pues determinaban el mayor tamaño muestral entre todas las patologías estudiadas (HTA, DM2, Obesidad y Dislipidemias).

A partir de la base de datos comunal INSCRITO III y mediante muestreo aleatorio simple (STATA 10/SE) confeccionamos una nómina de 555 pacientes (50% por sobre la muestra estimada, previendo inasistentes o con algún criterio de exclusión), los que fueron citados al establecimiento de salud de su comunidad donde se les explicaba el objetivo del estudio de manera verbal y vía consentimiento informado escrito, el cual fue firmado en caso de acceder a participar.

Como criterios de inclusión consideramos: personas que habitan en las diferentes comunidades, de ambos sexos y mayores de 15 años de edad. Los criterios de exclusión fueron: personas que no desearon participar en el estudio y embarazadas. La recolección de datos se realizó en una ficha ad-hoc por un solo evaluador (CNB) que consignó las siguientes variables:

- Datos personales: nombre, RUN, sexo, edad y etnia, determinada por apellidos indígenas según CONADI y que ya utilizamos en un estudio previo¹¹.

- Medidas antropométricas: peso y talla, con el individuo descalzo y con ropa ligera.

- Presión arterial: se determinó con el individuo sentado, tras reposo de al menos 5 minutos, considerándose el promedio de dos mediciones, una realizada al ingreso del control y otra después con un intervalo de 15 minutos².

Los criterios diagnósticos corresponden a los sugeridos por el MINSAL:

- Estado nutricional: para individuos menores de 65 años los rangos de IMC para bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad corresponden a: <18,5, 18,5-24,9, 25-29,9 y >30

respectivamente; mientras que para 65 y más años estas fueron <23, 23-27,9, 28-29,9 y >30.

- Hipertensión arterial: presencia de presión arterial mayor a 140/90 y/o antecedentes de diagnóstico previo, con o sin tratamiento. Los niveles de HTA fueron: nivel 1: 140-159/90-99, nivel 2: 160-179/100-109 y nivel 3: \geq 180/110 mm Hg².

La tabulación se realizó en MS Excel 2003 y el análisis estadístico en STATA 10/SE. Los resultados se expondrán mediante estadística descriptiva (tablas de frecuencia, promedios y desviación estándar) para población general y grupos de interés; se realizaron pruebas de significación estadística, chi-cuadrado, exacto de Fisher y ANOVA con comparaciones múltiples por estadístico de Bonferroni, para determinar diferencias entre grupos por etnia, sexo, edad y estado nutricional.

Resultados

La muestra final estuvo constituida por 400 individuos, por sobre la estimación requerida de 370. Sus características etnodemográficas se muestran en la Tabla 1. Se puede apreciar que la mayoría de los sujetos de la muestra fueron de etnia pehuenche, con un 64%.

Tabla 1: Caracterización etnodemográfica. Comuna de Alto Biobío, 2011.

Etnia				
Sexo	Occidental	Mestizo	Pehuenche	Total
Femenino	46	33	134	213
Masculino	32	25	130	187
Edad	46,2 \pm 15,6	37,1 \pm 14	42,2 \pm 15,1	42,2 \pm 15,2
Total	78	58	264	400

La prevalencia general de HTA alcanzó un 24,5% (98), esto incluye a un 20,25% (81) que cumplieron el primer criterio diagnóstico, presentar presiones arteriales elevadas al momento del examen, y un 13,25% (53) de individuos que cumplían el segundo criterio, tenían un diagnóstico previo de HTA. Lo anterior implica que 9% (36) ingresaron por ambos criterios, vale decir, a pesar del diagnóstico e inicio de tratamiento médico y/o farmacológico previo, estos 36 pacientes seguían presentando presiones elevadas. Si bien no era un objetivo del presente trabajo, podemos estimar un control adecuado de la HTA en apenas el 32% de los pacientes diagnosticados, 17 de un total de 53 incluidos en esta muestra.

La prevalencia de HTA por grupos y las presiones arteriales promedio sistólicas y diastólicas se exponen en la



Tabla II: Presiones arteriales diastólicas y sistólicas promedio (±DE) y prevalencia de HTA según sexo, edad, etnia y estado nutricional. Alto Biobío, año 2011.						
Prevalencia HTA						
		PAD ±DE	PAS ±DE	%	n	valor p
Sexo	Femenino	77,2 ±11,2	122,2 ±15,3	22,07%	47	0,227
	Masculino	79,2 ±10,4	127,6 ±14,5	27,27%	51	
Edad	15-24 años	71 ±7,5	115,7 ±12,1	2%	1	<0,001
	25-44 años	76,7 ±8,8	120,8 ±11,4	13,33%	24	
	45-64 años	81,7 ±12,8	129 ±15,4	36,03%	49	
	≥ 65 años	82,2 ±9,9	141,5 ±17,9	70,59%	24	
Etnia	Occidental	77,5 ±9	126,1 ±15,1	28,21%	22	0,463
	Mestizo	77,3 ±9	124,1 ±12,4	18,97%	11	
	Pehuenche	78,6 ±11,7	124,5 ±15,7	24,62%	65	
Estado Nutric.	Bajo peso	78,6 ±11,2	138,9 ±25,7	57,14%	4	0,184
	Normal	76,7 ±10,6	122,8 ±17	20,79%	21	
	Sobrepeso	78,8 ±11,8	125 ±14,8	24,71%	42	
	Obeso	78,5 ±9,6	125,2 ±12,8	25,41%	31	

Tabla 2. El hallazgo más importante fue la significativa diferencia por grupo etáreo, aumentando progresivamente desde 2% en sujetos de 15 a 24 años a 70,59% en mayores de 65 años ($p < 0,001$), sin otras diferencias estadísticamente significativas por etnia, estado nutricional o sexo.

Considerando la asociación con la edad, se realizó un análisis por etnia, sexo y estado nutricional en cada grupo etáreo, buscando posibles interacciones. Por sexo, se observó una discreta diferencia en el grupo de 25 a 45 años, con una prevalencia de HTA de 11,34% en mujeres y 15,66% en hombres ($p=0,395$).

Por etnia, hubo una diferencia no significativa en el grupo de 25 a 45 años, con una prevalencia de 7,41% en mestizos, 13,33% en pehuenches y 18,18% en occidentales ($p=0,474$).

Finalmente, según estado nutricional, se encontraron diferencias en el grupo de 25 a 44 y de 45 a 64 años; en el primer grupo, la prevalencia de HTA en sujetos con IMC normal fue de 6,82%; de 12,20% en sujetos con sobrepeso y de 20,37% en sujetos obesos. En el de grupo de 45 a 64 años la prevalencia de HTA fue de 34,78% para IMC normal, 43,75% para sobrepeso y 27,08% para obesos, no siendo diferencias significativas en ninguno de los grupos.

En los Gráficos 1 y 2 se aprecian la prevalencia de HTA según niveles de hipertensión para cada grupo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas sólo para los niveles etáreos ($p < 0,001$), donde los grupos de mayor edad presentaron niveles mayores de HTA. En el Gráfico 3 podemos ver el aumento progresivo de las presiones sistólicas, diastólicas y medias a mayor edad de la población. Entre el grupo de 15 a 24 años y mayores de 65 años el aumento de la presión sistólica fue de 25,8 mm Hg ($p < 0,001$), la diastólica de 12,2 mm Hg ($p < 0,001$) y la media de 16mm Hg ($p < 0,001$).

Finalmente, de los 98 pacientes con HTA, el 19,4% presentaron una hipertensión diastólica exclusiva y el 24,5% hipertensión sistólica exclusiva, mientras que el restante 56,1% tenían ambas presiones por sobre los niveles de normotensión.

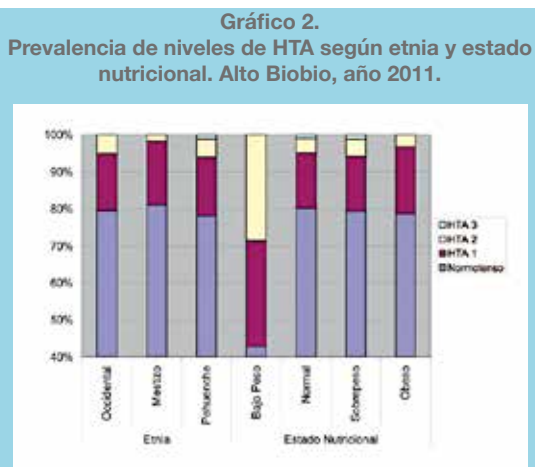
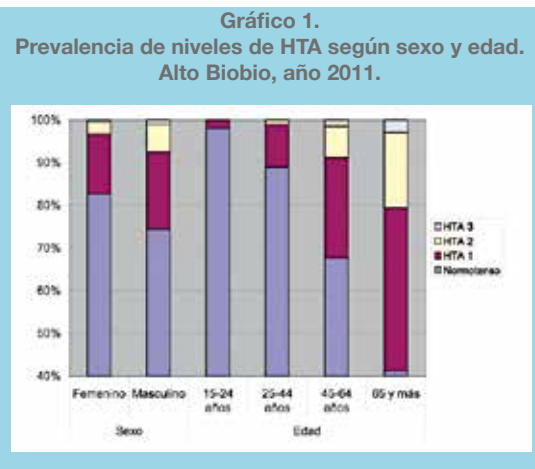
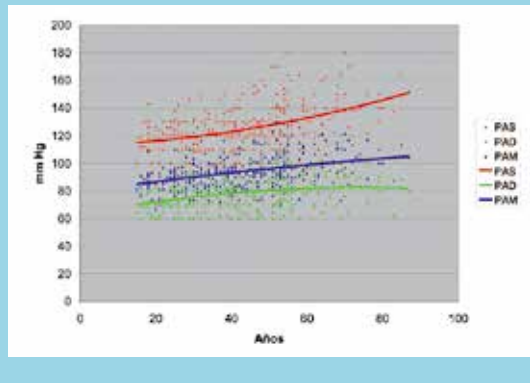




Gráfico 3.
Evolución de la presión arterial según edad. Alto Biobío, año 2011.



Discusión

La HTA es uno de los factores de riesgo más importantes respecto de morbilidad cardiovascular. En Chile, la literatura muestra un incremento sostenido de la prevalencia de hipertensión. Es así como en 1986 Berríos ⁽⁴⁾ demostró una prevalencia de 8,8% en Santiago y en 1999 el estudio CARMEN ⁽¹²⁾ un 11% en Valparaíso. Por otro lado y en concordancia metodológica con nuestro estudio, en Concepción se encontraron prevalencias de 18,6% y 21,7% en 1988 y 2004 respectivamente ⁽⁶⁾. Estos últimos son comparables a nuestro estudio, cuyos resultados muestran una prevalencia de 24,5% en la población estudiada.

Especial referencia debe hacerse a la Encuesta Nacional de Salud 2003 ¹³, estudio aleatorio y estratificado de 3619 personas mayores de 17 años, realizado por el Ministerio de Salud, que encontró una prevalencia de HTA en mayores de 18 años del 33,4%, de un 30,8% en mujeres y de 36,7% en hombres; mientras que en personas sobre 65 años los porcentajes subieron a 74,6% en hombres, y de 81,8% en mujeres. En este sentido, la prevalencia general encontrada en nuestro estudio es menor. Se utiliza como referencia esta encuesta nacional dado que se utiliza la misma metodología de medición de presión arterial en nuestro estudio.

En relación a la etnia, nuestros datos informan de cifras levemente superiores a las de población mapuche con respecto a los datos publicados por Pérez y cols.¹⁴, donde se observan cifras del 20,4% y 18,8 % en hombres y mujeres, respectivamente; comparados con un 27,3% en hombres y 22,1% en mujeres en nuestro estudio.

Con respecto a la prevalencia de hipertensión según estado nutricional, nuestras observaciones no demos-

traron diferencias significativas, lo cual podría sugerir que la obesidad en nuestra población aparentemente no representaría una mayor probabilidad de presentar HTA. Ya que este hallazgo es discordante a lo demostrado en otros estudios, en donde la prevalencia de hipertensión es mayor en sujetos obesos, requerirá de confirmación.

En cuanto a las condiciones sociodemográficas, la prevalencia de HTA en nuestro estudio no tuvo diferencias significativas de acuerdo al sexo, a pesar que en la literatura se describe predominio en hombres. Estudios previos han mostrado una asociación directamente proporcional con la edad e inversa con el nivel socioeconómico ⁶. Pese a que en nuestro estudio no se analizó la variable socioeconómica, es importante destacar que nuestra población es de alta vulnerabilidad socioeconómica, siendo la comuna más pobre de Chile ¹⁵.

Según el estudio RICAR, la presión sistólica aumenta con la edad en hombres y mujeres, mientras que la presión diastólica aumenta con la edad hasta los 50-60 años en los hombres y hasta los 60-70 años en la mujer y luego empieza a disminuir. Esto explicaría por qué las personas mayores tienen presión de pulso aumentada, con el consiguiente mayor riesgo cardiovascular ¹⁶. Nuestro estudio coincide con esos datos, ya que grupos de más edad tienen mayores tasas de HTA.

Si analizamos la presión sistólica aislada se observa una gradiente significativa que aumenta con la edad, lo cual concuerda con datos expuestos en la literatura. La edad es un factor riesgo cardiovascular debido los cambios morfológicos y funcionales relacionados con el envejecimiento, que favorecen la rigidez arterial y los fenómenos de arterioesclerosis, con consecuencia de mayor mortalidad e invalidez ¹⁷.

En nuestro estudio, la presión diastólica también aumentó de manera estadísticamente significativa en los mayores de 65 años, aunque menos notoriamente que la sistólica.

Aunque se podría haber esperado que la población pehuenche tuviera menores cifras de HTA que la población occidental o mestiza de la misma comunidad, nosotros no encontramos diferencias por etnia respecto de HTA (Tabla 2, Figura 2). Esto podría estar relacionado a los cambios en los hábitos alimentarios de la población pehuenche como resultado de su occidentalización y a la baja adherencia a dieta y farmacoterapia, asociados al escaso autocuidado y poca conciencia de enfermedad ¹⁸. Por lo tanto, es necesario orientar nuestras estrategias de promoción y prevención a mejorar el



control de los factores de riesgo cardiovascular modificables, como la hipertensión arterial. Es necesario además, establecer estrategias efectivas para el diagnóstico y tratamiento precoz de esta con énfasis en mejorar la adherencia a tratamiento¹⁹ en población pehuenche.

Por otra parte es importante mencionar que para preve-

nir el aumento de la prevalencia de hipertensión arterial es necesario realizar intervenciones no sólo en salud, sino también en los determinantes sociales y étnicos que caracterizan a nuestra población¹⁵, tal como sugiere las últimas investigaciones en países desarrollados^{19,22}.

Referencias:

1. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS. Evolución de la mortalidad en Chile según causas de muerte y edad 1990-2007. Instituto Nacional de Estadísticas. 2010. pp. 23-26.
2. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica: Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud. 2010.
3. VOSTER HH. The emergence of cardiovascular disease during urbanization of Africans. *Public Health Nutr* 2002; 5: 239-243.
4. BERRÍOS X, JADUE L, ZENTENO J, ROSS M.I, RODRÍGUEZ H. Prevalencia de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. Estudio en la Población General del Área Metropolitana 1986-1987. *Rev Méd Chil* 1990; 118: 597-604.
5. KUNSTMANN S, LIRA MT, MOLINA JC. Riesgo de Presentar un Evento Cardiovascular a 10 años en Personas Sanas: Proyecto RICAR. *Rev Chil Cardiol* 2004; 23: 13-20.
6. FASCE E, CAMPOS I, IBAÑEZ P, FLORES M, ZÁRATE H, ROMÁN O. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban communities in Chile. *J Hypertens* 2007; 25: 1807-11.
7. BARRETT CONNOR E, KHAW KT. Is hypertension more benign when associated with obesity? *Circulation* 1985; 72: 53-60.
8. CARMAN W, BARRETT CONNOR E, SOWERS M. Higher risk of cardiovascular mortality among lean hypertensive individuals in Tecumseh, Michigan. *Circulation* 2004; 89: 703-711.
9. HUBERT H, FEINLEIB M, MC NAMARA P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
10. FASCE E, FASCE F, ZÁRATE H, CAMPOS I, FLORES M, IBAÑEZ P. Relación entre el perímetro abdominal, nivel socioeconómico y presión arterial. *Rev. Chil Cardiol* 2010; 29: 11-18
11. NAVARRETE C, CARTES-VELASQUEZ R. Estado nutricional de preescolares de la comuna de Alto Biobío y su relación con características etnodemográficas. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 52-58.
12. JADUE L, VEGA J, ESCOBAR MC. Factores de Riesgo de Enfermedades no Transmisibles: Método y Resultados del Programa CARMEN. *Rev Méd Chil* 1999; 127: 1004-13.
13. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2003. Ministerio de Salud, 2003.
14. PÉREZ F, CARRASCO E, SANTOS J, CALVILLÁN M, ALBALA C. Prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia en grupos de aborígenes rurales de Chile. *Rev Med Chile* 1999; 127: 1169-75.
15. MIDEPLAN. Encuesta CASEN 2009. Modulo Pobreza. MIDEPLAN, 2010
16. KUNSTMANN S, KAUFFMANN R. Hipertensión arterial: Factores predisponentes y su asociación con otros factores de riesgo. *Rev Med Clin Condes* 2005; 16: 71-74.
17. ROMAN O, BADILLA M, VALENZUELA A, CUMSILLE I, RODRIGUEZ N. Perfil del hipertenso adulto mayor tratado. *Rev Med Chile* 2002; 130:616-622.
18. OLIVA P, BUHRING R. Problemas de adherencia a dietoterapia en pacientes hipertensos pehuenches. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 285-288.
19. HOLMES HM, LUO R, HANLON JT, ELTING LS, SUAREZ-ALMAZOR M, GOODWIN JS. Ethnic Disparities in Adherence to Antihypertensive Medications of Medicare Part D Beneficiaries. *J Am Geriatr Soc* 2012. In press.
20. BAJEKAL M, SCHOLE S, LOVE H, HAWKINS N, O'FLAHERTY M, RAINE R. Analysing recent socioeconomic trends in coronary heart disease mortality in England, 2000-2007: a population modelling study. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001237.
21. VAN HULST A, THOMAS F, BARNETT TA, KESTENS Y, GAUVIN L. A typology of neighborhoods and blood pressure in the RECORD Cohort Study. *J Hypertens*. 2012; 30: 1336-1346.
22. ALVES L, AZEVEDO A, SILVA S, BARROS H. Socioeconomic inequalities in the prevalence of nine established cardiovascular risk factors in a southern European population. *PLoS One* 2012; 7: e37158.



Niveles de malnutrición por exceso en la población atacameña de una región rural y una urbana en el norte de Chile

Antonio Zapata¹, Trinidad Madrid¹, Franco Zapata², Claudia Fernández³, Pabla Flores³.

¹ Residente de Medicina Interna Hospital Clínico UC

² Estudiante de Medicina, Universidad de Concepción

³ Enfermera Universitaria COMDES, Calama.

Recibido el 11 de marzo 2012 / Aceptado el 7 de mayo 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 108 - 111

Introducción: El sobrepeso y la obesidad son cada vez más prevalentes y colaboran a mayor riesgo cardiovascular. No existen estudios sobre estas patologías en la población atacameña, (tercer grupo más numeroso entre las etnias originarias en Chile).

Objetivo: Evaluar niveles de sobrepeso y obesidad de la población de etnia atacameña y comparar el estado nutricional de atacameños ubicados en una región Rural (Alto el Loa), y una urbana (Calama).

Metodología: Se analizaron exámenes de medicina preventiva del adulto (EMPA) de postas rurales de Alto El Loa, y del Centro Comunitario de Salud Familiar (CECOF) de Calama en los años 2007 y 2008. Se seleccionaron pacientes con ambos apellidos de origen atacameño, quienes además tuvieran padres y abuelos (maternos y paternos) con apellidos del mismo origen. Se midió peso, talla, IMC, circunferencia de cintura (CC),

presión arterial (PA), glicemia y colesterol plasmáticos.

Resultados: 43 sujetos de Alto el Loa (AL) y 98 sujetos de Calama cumplieron criterios de selección. En el grupo Alto El Loa el peso fue normal en 30% de los sujetos, hubo sobrepeso en 46,5% y obesidad en 23,5%. Los valores correspondientes para el grupo de Calama fueron 25%, 42,7% y 32,3%, respectivamente (N.S.). Al comparar ambos grupos, solo hubo diferencias significativas en colesterol plasmático (163 mg/dl AL vs 188 mg/dl Calama) y CC en hombres (110cm AL vs 99,3cm Calama) y mujeres (113cm AL vs 90,6cm Calama).

Conclusión: Ambos grupos de atacameños presentaron más de un 70% de malnutrición por exceso. Solo hubo diferencias entre ambos grupos en CC y colesterol total. Destaca la CC mayor en Alto El Loa (zona de menor mestizaje), que sugieren un genotipo atacameño con tendencia a mayores niveles de grasa abdominal.

Correspondencia:

Dr. Antonio Zapata.
Pontificia Universidad Católica de Chile
Email: amzapatap@gmail.com



Malnutrition causing overweight and obesity in urban and rural populations of “atacameños” from northern Chile

Background: Overweight and obesity are cardiovascular risk factors becoming more prevalent in later years. There are no studies related to this problem in the atacameña population, which is the third largest group among original inhabitants in Chile.

Aim: to evaluate prevalence of overweight and obesity in “atacameños” of northern Chile and to compare these findings in a rural (Alto el Loa) and an urban locations (Calama).

Methods: The data obtained from preventive medical examinations performed in primary care centers of Alto el Loa and Calama during 2007 and 2008 were used for the analysis. The subjects included had both paternal and maternal grand parents with “atacameños” surnames. Weight, height, body mass index, waist circumference, blood pressure, blood glucose level and

serum cholesterol were determined.

Results: 43 subjects from Alto el Loa and 98 subjects from Calama were included. Weight was normal in 30% of subjects from Alto el Loa; overweight was present in 46.5% and obesity in 23.5%. Corresponding values for subjects from Calama were 25%, 42.7% and 32.3% (NS). The only significantly different variables were serum cholesterol (163 mg/dl in Alto el Loa vs 188 mg/dl in Calama) and waist circumference: (110cm in Alto el Loa vs 99,3 cm in Calama for males, and 113cm in Alto el Loa vs 90.6cm in Calama for women).

Conclusion: malnutrition leading to overweight and obesity affected 70% of “atacameños”. Lower serum cholesterol levels and increased waist circumference suggest the presence of factors leading to accumulation of abdominal fat in the rural population.

Key words: risk factors, ethnic groups, obesity.

Introducción.

La obesidad es una enfermedad cada vez más prevalente, y rápidamente se está transformando en un problema nutricional a nivel mundial, considerándose la epidemia global del siglo XXI. En EE.UU, la prevalencia de obesidad en la población adulta (IMC > 30), es cercana a un tercio de la población (33,8%)¹. En Chile, la prevalencia de sobrepeso en la población adulta es 39,3% y de obesidad 27,4%².

El rápido aumento del sobrepeso y la obesidad tienen gran importancia epidemiológica, considerando su carácter crónico y su estrecha relación con otras patologías que incrementan el riesgo de morbimortalidad, como son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipidemias. Ello puede relacionarse con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, y con mayor frecuencia de ciertos cánceres³.

La obesidad se define como el exceso de tejido adiposo corporal. Si bien es difícil efectuar mediciones precisas del porcentaje real de grasa corporal, la medición del Índice de Masa Corporal (IMC) es una forma rápida y simple para evaluar la magnitud de la obesidad. IMC > 25 Kg/m² define el sobrepeso e IMC >30 Kg/m² es considerado indicador de obesidad. Existe correlación entre un mayor IMC y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares^{1,4}.

En Chile existen pocos estudios sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las etnias originarias. En parti-

cular, es notoria la falta de información epidemiológica respecto de los atacameños (tercer grupo más numeroso entre las etnias originarias en Chile), considerando su importante presencia en la zona del Norte Grande de Chile, en particular en las localidades del altiplano.

El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de malnutrición por exceso en la población atacameña y comparar dos grupos de esta etnia provenientes de una localidad rural y otra urbana.

Métodos

Se analizaron exámenes de medicina preventiva del adulto (EMPA) de postas rurales de Alto El Loa, específicamente de las localidades de Chiu-Chiu, Lasana, Ayquina, Turi, Toconce, y Caspana, que se ubican a más de 2.000 mts sobre el nivel del mar, y en el Centro Comunitario de Salud Familiar (CECOF) de Calama (zona urbana), realizados en los años 2007 y 2008. Se seleccionaron sujetos con apellidos de origen atacameño, quienes además tuvieron padres y abuelos (maternos y paternos) con apellidos del mismo origen étnico. Las personas evaluadas asistieron voluntariamente a realizarse el examen de medicina preventiva, y no existió selección previa de los sujetos. Se analizaron los datos de 141 EMPA, 43 correspondientes a sujetos de Alto El Loa y 98 a residentes en la ciudad de Calama. Se evaluó peso, talla, edad, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), presión arterial



(PA), glicemia y colesterol plasmáticos. Las mediciones antropométricas se realizaron con el individuo descalzo y con ropa ligera. La presión arterial se determinó con el individuo sentado y en reposo, con esfigmomanómetro de mercurio, considerándose el promedio de dos mediciones, una realizada al inicio del examen y otra al final del mismo. El colesterol y glicemia plasmáticos se determinaron con muestras tomadas en ayuno, por métodos enzimáticos convencionales realizados en un mismo laboratorio (laboratorio clínico del Departamento de Salud de la Corporación Municipal de Desarrollo Social, de Calama). Las diferencias estadísticas fueron analizadas mediante la prueba de t de Student o Chi cuadrado con el programa estadístico SSPS.

Resultados

Se obtuvieron 43 EMPA de Alto el Loa y 98 EMPA de Calama correspondientes a sujetos con apellidos de origen atacameño. En los dos grupos se observó una mayor participación de mujeres. El promedio de edad de los individuos fue similar en ambos grupos. El grupo Alto El Loa presentó promedios de peso 65,9 kg, e IMC 27,4, distribuidos de la siguiente forma: 30,4% peso normal, 46,5% sobrepeso y 23,1% obesidad. El grupo de Calama mostró promedios de peso 69,1 kg, e IMC 28,1 distribuidos en 25,1% peso normal, 42,7% sobrepeso y 32,2% obesidad. (Tablas 1 y 2).

Se compararon los resultados de los parámetros antropométricos y de laboratorios del grupo de la zona rural (Alto EL Loa) con los correspondientes de la zona urbana (Calama). Solo hubo diferencias significativas en colesterol total y CC en hombres y mujeres ($p < 0,05$); no hubo diferencias al comparar distribución de peso, IMC, PA ni glicemia (Tabla 1).

	Total (n=141)	Alto El Loa (n=43)	Calama (n=98)
Edad (años)	59 ± 11,0	58 ± 10,5	60 ± 11,3
Peso (kg)	67,3 ± 9,9	65,9 ± 9,4	69,1 ± 10,4
Talla (mts)	1,53 ± 0,08	1,54 ± 0,08	1,56 ± 0,10
IMC (Kg/m ²)	27,6	27,4	28,1
CC (cm)			
hombres	101,8 ± 5,1	110 ± 4,6	99,3 * ± 5,4
mujeres	97,1 ± 5,7	113 ± 5,3	90,6 * ± 6,0
PAS (mmHg)	120 ± 13,1	116 ± 12,2	124 ± 14,3
PAD (mmHg)	74 ± 9,9	74 ± 9,4	74 ± 10,0
Colesterol plasmático (mg/dl)	177,8 ± 24,6	163 ± 20,5	188 * ± 26,8
Glicemia plasmática (mg/dl)	100,3 ± 15,2	100 ± 14,3	101,9 ± 16,2

* $p < 0,05$. CC: circunferencia de cintura; IMC índice de masa corporal, PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica.

IMC (kg/m ²)	Total (n=141), (%)	Alto El Loa, (%)	Calama, (%)
18,5-24,9	27,62	30,4	25,1
25 - 29,9	43,5	46,5	42,7
30 - 34,9	21,85	16,2	25
35 - 39,9	4,95	4,6	5,2
≥ 40	2,08	2,3	2

Discusión.

Nuestro estudio muestra una alta prevalencia de malnutrición por exceso en la población atacameña, con niveles de IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ que sobrepasan el 70 % en ambos grupos y niveles de obesidad cercanos al 25% de la población analizada. Además, en ambos grupos los promedios de circunferencia de cintura se presentan en rango de obesidad abdominal, tanto en hombres como en mujeres. En nuestro conocimiento, estos son los primeros datos que se publican en Chile sobre malnutrición por exceso en población de origen atacameño.

Al comparar los resultados de la muestra de atacameños con los valores obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud Chilena del 2010 (ENS 2010), observamos que los niveles de sobrepeso y obesidad son mayores a los de la población general chilena. Dos tercios de las personas en la Encuesta Nacional de Salud Chilena del 2010 presentaban IMC > 25 , cifra que en la población atacameña del presente estudio alcanza a 73%.

Interesantemente, llama la atención que las cifras de obesidad en nuestros dos grupos son mucho menores que las publicadas para otros grupos aborígenes chilenos. Al respecto, existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las poblaciones de las etnias originarias en Chile, y de éstos, la mayoría está focalizado al análisis de la población de origen mapuche. Larenas, en 1985 publica los primeros datos de prevalencia de obesidad en la población mapuche de una comunidad rural en la IX región, en donde estimó, en la población mayor de 20 años, una presencia de obesidad de 17,2% en hombres y 61,9% en mujeres⁵. Pérez, en 1999, publica un porcentaje de obesidad de 62,9% en mujeres y 39,7% en hombres mapuches mayores de 25 años de localidades rurales de la IX región⁶. Berrios, en 1990, publica datos respecto a población mapuche urbana, en la que determina una prevalencia de obesidad de 55,2% en mujeres y 30,9% en hombres⁷. Respecto a los grupos aborígenes de la zona norte del país, en las publicaciones solo se hace referencia al grupo Aymará. Carrasco, en el año 2004, publica datos de población urbana Aymará, en donde registra 35,7% de obesidad en hombres y 48,3% en mujeres⁸.

A diferencia de otros estudios similares, en nuestra población destaca que no se observaron diferencias importantes



respecto del peso y del IMC promedio entre el grupo rural y el urbano. Ello puede sugerir una menor influencia de la carga ambiental en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en los niveles de talla, presión arterial ni glicemia. El grupo de atacameños de la zona rural presentó mayor circunferencia de cintura y mayor nivel de colesterol plasmático que el grupo más urbano. En las publicaciones sobre poblaciones de etnias originarias chilena no se hace referencia a comparación de niveles de circunferencia de cintura. Solo Pérez et al, en 1999, en su estudio sobre prevalencia de obesidad, HTA y dislipidemia en grupos aborígenes rurales en Chile, se refiere a la medición de índice cintura cadera 6. El que los niveles de circunferencia de cintura sean más altos en la población atacameña rural, que probablemente presenta menos mestizaje, podría sugerir un genotipo atacameño con predisposición a mayores niveles de grasa abdominal.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, podemos mencionar que las muestras de ambos grupos no son aleatorias, y el promedio de edad de ambos grupos fue superior a los 55 años, por lo que la población joven está probablemente subrepresentada. Una situación similar se observó en la menor proporción de hombres, quienes son más reticentes a concurrir a exámenes de control de salud. Los niveles de sobrepeso y obesidad en las poblaciones atacameñas estudiadas son preocupantes, no escapando a la realidad chilena. Deben instaurarse medidas de educación y tratamiento de este importante problema de salud pública, considerando su carácter crónico y su asociación a distintas enfermedades crónicas no transmisibles. Además, es importante tener presente que las diferentes etnias deben ser estudiadas en forma específica, dada las diferencias epidemiológicas que presentan respecto de la población chilena en general.

Referencias:

- (1) www.cdc.gov/obesity revisado en Septiembre/2011
- (2) Segunda Encuesta Nacional de Salud Chile 2009 - 2010 en www.minsal.gob.cl/portal/docs/page/minsalcl/g_home/submenu_portada_2011/ens2010.pdf
- (3) CUEVAS A, REYES M. Lo último en diagnóstico y tratamiento de la obesidad: ¿Hay lugar aún para la terapia conservadora?. Rev. méd. Chile 2005;133:713-22.
- (4) ARONNE, LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. Obes Res. 2002; 10: 105S-115S.
- (5) LARENAS G, ARIAS G, ESPINOZA O, CHARLES M, LANDAETA O, VILLANUEVA S, et al. Prevalencia de diabetes mellitus en una comunidad Mapuche de la IX Región, Chile. Rev Méd Chile 1985; 113: 1121-5.
- (6) PÉREZ F, CARRASCO E, SANTOS JL, CALVILLÁN M, ALBALA C. Prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia en grupos aborígenes rurales de Chile. Rev. méd. Chile 1999; 127:1169-75.
- (7) BERRIOS X, JADUE L, ZENTENO J, ROSS MI, RODRÍGUEZ H. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas. Estudio en población general de la Región Metropolitana, 1986-1987. Rev Méd Chile 1990; 118: 597-604.
- (8) CARRASCO EP, PÉREZ FB, ANGEL BB, ALBALA CB, SANTOS JL, LARENAS GY, et al. Prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en dos poblaciones aborígenes de Chile en ambiente urbano. Rev. méd. Chile 2004; 132: 1189-97.



Uso “off label” de Stents Coronarios Medicados: Factores pronósticos en el Seguimiento.

María Clara Ortiz ^{1,2}, Diana Cristina Carrillo ^{1,3}, Magda Cristina Cepeda⁴, Jorge Velásquez⁵,

^{1,2} Residente Medicina Interna, Fundación Clínica Valle del Lili, Convenio Universidad CES.

^{1,3} Residente Medicina Interna, Maestría Epidemiología (Ca), Fundación Clínica Valle del Lili, Convenio Universidad ICESI.

⁴ Médico, Maestría Epidemiología (Ca), Unidad de Investigaciones Clínicas, Fundación Clínica Valle del Lili.

⁵ Internista, cardiólogo intervencionista.

Recibido el 8 de marzo 2012 / Aceptado el 30 de mayo 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 112 - 117

Antecedentes: Los stents medicados en indicaciones off-label se asocian con mayor riesgo de complicaciones.

Objetivo: Determinar los factores predictores de efectos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un año de seguimiento en pacientes coronarios que reciben stents medicados en indicación off label.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de una cohorte obtenida de un registro institucional. Se incluyeron adultos con enfermedad coronaria e implantación de stent medicado en indicación off label. Se generó un modelo multivariado para determinar la probabilidad de presentar MACE atribuido al stent medicado en indicación off-label.

Resultados: Se incluyeron 603 pacientes en el estudio, edad promedio 61 años, 74% hombres. Los MACE a 1 año fueron: mortalidad 0,33%, Infarto Agudo del

Miocardio con elevación ST (IAMSTE) 3,0%, trombosis intrastent 1,9% y revascularización del vaso blanco 6,8%. Se encontró que dislipidemia (OR 2,2, 95% CI 1,2-4,1 y enfermedad vascular periférica (5,7, 95% CI 2,0-16,2) se asociaron a mayor probabilidad de presentar MACE. El IAMSTE se asoció a disminución de la probabilidad de MACE (OR 0,40 95%, IC 0,17-0,94). Diámetro del vaso de referencia menor de 2,5 mm (OR 2,2, 95% IC 0,8-6,1) o lesiones mayores de 35 mm de longitud (OR 0,99, 95% IC 0,99-1,01) no fueron predictivos de MACE, como tampoco otras variables angiográficas.

Conclusiones: La implantación de stent medicados en indicación off-label no aumentó la probabilidad de desarrollar MACE. Tener dislipidemia y enfermedad vascular periférica fueron factores independientes que predisponen a presentar MACE.

Correspondencia:

Dra. Magda Cristina Cepeda Gil
Fundación Clínica Valle del Lili
Unidad de Investigaciones Clínicas
Email: macricegi.86@gmail.com



Predictors of major adverse cardiac after off label use of drug eluting stents in coronary angioplasty

Background: The off label use of drug eluting stents (DES) is associated to a greater risk of adverse events.

Aim: to determine predictors of major adverse cardiac events (MACE) at one year after the off label implantation of DES.

Method: an analysis of a cohort obtained from an institutional PTCA registry was performed. Adults who had one or more DES implanted on off label indications were included. A multivariate model was developed in order to identify predictors of complications associated to off label use of DES.

Results: 603 patients, mean age 60 years, 74% males, were included. After one year of follow up, mortality was 0.33%, ST elevation MI developed in 3.0%,

intra-stent thrombosis in 1.9% and revascularization of the target vessel was performed in 6.8%. Dislipidemia (OR 2.2, [95% C.I. 1.2-4.1]) and peripheral vascular disease (OR 5.7, [2.0-16.2%]) were associated to a greater probability of MACE. Use of DES in ST elevation MI was associated to a decreased probability of MACE (OR 0.40, [0.17-0.95]). A reference vessel diameter <2.5mm (OR 2.2 [0.8-6.1%]) or lesions >35 mm in length (OR 0.99 [0.99-1.1]) were not predictive of MACE. The same was true for other angiographic variables.

Conclusion: The use of DES in off label indications was not associated to an increased development of MACE. Dislipidemia and peripheral vascular disease were independent predictors of MACE.

Introducción

Los stents medicados fueron desarrollados con el fin de reducir las tasas de re-estenosis que presentan los stents convencionales. Ante sus beneficios, progresivamente han sido utilizados en situaciones clínicas diversas incluyendo algunas que están fuera de las aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration). Estas condiciones ("off-label") se han asociado con mayor riesgo de trombosis del stent produciendo un aumento en la tasa de infarto del miocardio no fatal o muerte^{1,2,3,5}. En el 2006 la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) documentó un riesgo de 2.6% de trombosis intrastent en pacientes off-label con stent medicado comparado con 1.3% con stent convencional¹.

La condición off-label del paciente comprende un espectro de indicaciones no aprobadas para implantación de los stents entre las cuales se incluyen pacientes con síndrome coronario agudo, lesiones en vasos pequeños (<2,5mm), lesiones largas (>35mm) o enfermedad difusa, tratamiento de la enfermedad de múltiples vasos coronarios, lesiones en bifurcaciones y/o dilatación de oclusiones crónicas,

oclusión total, zona de reestenosis y lesiones en zonas de bypass previos².

En enero del 2007 la FDA y la SCAI (Society of Coronary Angiography and Interventions) recomendaron considerar cuidadosamente el uso de stent medicados en pacientes con indicación off-label, pues la reacción de la capa media hace del stent medicado un dispositivo potencialmente letal y debe tenerse especial atención en aquellos pacientes previamente tratados^{3,4}.

A pesar de esto, se estima que un importante porcentaje de los stent medicados implantados tienen indicación off-label y no hay claridad del impacto que puede tener en el paciente la coexistencia de dos o más indicaciones off-label o el efecto diferencial de las indicaciones off-label que permita predecir el riesgo del paciente. La incertidumbre radica en la decisión de implantación de stents medicados o convencionales en pacientes con indicaciones off-label. En este estudio se pretende identificar los predictores de eventos adversos cardiacos mayores (MACE) en una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria que fueron llevados a intervención percutánea coronaria con implante



de stent medicado en indicaciones off-label.

Métodos

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de pacientes incluidos en el registro DREST (Drug Eluting Stent), que incluye información de pacientes con enfermedad coronaria que han ido a intervención percutánea coronaria (IPC) y en quienes se ha implantado cualquier tipo de stent desde 1994 hasta la fecha, en una institución de IV nivel de atención. La información de los pacientes fue capturada al ingreso para el procedimiento índice, o al menos el primero en la institución, y se efectuó un seguimiento al mes, tres meses, seis meses y un año después del egreso. Posteriormente, se continuó cada año, por vía telefónica hasta los 9 años de seguimiento. Se incluyeron adultos mayores de 18 años con enfermedad coronaria e implantación de al menos un stent medicado en indicación off-label con seguimiento durante el primer año. El principal desenlace evaluado fue la ocurrencia de MACE definida como trombosis intrastent, infarto del miocardio, readmisión hospitalaria por causa cardiovascular, requerimiento de revascularización de vaso intervenido previamente y muerte. Se consideraron variables de heterogeneidad los antecedentes patológicos, farmacológicos, características de la lesión y de los stent implantados. Se determinó el flujo TIMI como criterio angiográfico de reperfusión y se describieron las lesiones según la clasificación ACC/AHA.

Las variables continuas se presentaron como promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos inter-cuartílicos (RIQ) según la normalidad de su distribución. Para las variables cualitativas se describieron como porcentajes y se compararon mediante χ^2 o con el test exacto de Fisher, según correspondiera. Se realizó un modelo de regresión logística no condicional para determinar las razones de oportunidad (OR) de los antecedentes personales. Se incluyeron en el modelo multivariado aquellos con una significancia de 0,25 hasta obtener el mejor ajuste, según la prueba de bondad de ajuste, la cual se graficó en una curva ROC (Característica Operativa del Receptor). Se obtuvo la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ocurrencia de MACE en cada uno de los modelos obtenidos. Se generó un modelo multivariado que permitió evaluar la probabilidad de presentar MACE atribuido al stent medicado en indicación off-label. Dado que este es un estudio retrospectivo, se consideró que el sesgo de información está limitado por la recolección oportuna de los datos en el registro. La significación estadística para los análisis se fijó en $p < 0.05$. Los análisis fueron hechos

en el programa STATA 11.0. Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Resultados

Se encontraron 3.056 pacientes registrados en la base de datos DREST a junio de 2011 de los cuales se incluyeron 603 pacientes en el presente estudio. No se incluyeron 1764 pacientes que no recibieron stent medicado, 461 pacientes sin indicación off label y 228 pacientes con menos de 1 año de seguimiento. La mediana de edad fue 61 años (RIQ 53-69) y 74% eran hombres. Los factores de riesgo de los pacientes, así como sus antecedentes cardiovasculares se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas en 603 pacientes con implante de stent medicado en indicación off-label

	N	%
Edad en años*	61*	53-69*
Sexo		
Femenino	166	27,5
Masculino	437	72,47
ANTECEDENTES		
Diabetes	134	22,2
Requerimiento de insulina	32	23,2
Tabaquismo		
Nunca	300	49,8
Previamente	195	32,3
Fuma actualmente	108	17,9
Dislipidemia	320	53,1
Hipertensión Arterial	366	60,7
Historia familiar coronaria	205	34,0
Antecedente de ACV	14	2,3
IAM previo	144	23,9
CABG	42	6,9
PTCA	69	11,4
Enfermedad vascular periférica	28	4,6
Enfermedad renal	20	3,3

*Mediana, Rango intercuartílico (RIQ) ACV: accidente cerebro vascular; IAM: Infarto agudo del miocardio, CABG: coronary artery bypass graft en sus siglas en inglés; PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty en sus siglas en inglés.

Las principales indicaciones de intervención percutánea coronaria con implantación de stent medicado (en el evento índice) fueron síndromes coronarios agudos, angina estable e isquemia silente, siendo las mayores infarto agudo del miocardio con ST elevado (IAMSTE) 36,2% y angina inestable 22,09% (Tabla 2a y 2b). Las lesiones tratadas correspondieron principalmente a la arteria descendente



Tabla 2a. Indicación de la intervención percutánea coronaria y características angiográficas del procedimiento.		
INDICACIÓN	N	%
Angina estable	126	20,9
Angina inestable	133	22,1
Isquemia silente	6	1,0
IAM STE	218	36,2
IAM SSTE	122	20,3
PROCEDIMIENTO		
N°. de vasos comprometidos	243	40,4
1	222	36,9
2	136	22,6
3		
N°. de lesiones tratadas		
1	405	67,2
2	170	28,2
3	28	4,6
Localización de la lesión		
Coronaria derecha	284	34,5
Tronco principal izquierdo	7	0,9
Descendente anterior	346	42,0
Circunfleja	92	11,2
Puente coronario	21	2,6
Diámetro del vaso de referencia (mm)	3*	2,5-3,5*
Longitud de la lesión (mm)	16*	12-22*
Estenosis inicial (%)	95*	90-99*
Tortuosidad del vaso		
No	222	26,9
Leve	496	60,2
Moderada	84	10,3
Severa	22	2,7
Calcificación de la lesión		
No	225	27,3
Leve	506	61,4
Moderada	62	7,5
Severa	31	3,8

*Mediana, Rango intercuartílico (RIQ)

IAMSTE: Infarto agudo del miocardio con ST elevado; IAMSSTE: Infarto agudo del miocardio sin ST elevado

anterior (DA) y coronaria derecha (CD). Se trataron entre 1 y 3 lesiones por procedimiento con implantación de al menos un stent medicado que en algunos casos se acompañó de colocación de stent convencionales, según criterio del médico tratante y de características específicas de cada paciente. De las lesiones tratadas 23% tenían trombo presente, 4,5% eran por reestenosis intrastent y 6,9% eran lesiones ostiales. Las implantaciones de stent medicado fueron exitosas en 98,7% y se reportó flujo TIMI 3 post-stent en 98,4% (Tabla 2b). Tuvieron al menos una indicación off-label 57,7% e IAMSTE fue la condición más frecuentemente presentada en este grupo de pacientes. La distribución de dichas condiciones off-label se especifica en la Tabla 3.

En la distribución de MACE, casi 1/5 correspondió a an-

Tabla 2b. Características angiográficas del procedimiento.			
INDICACIÓN		N	%
Flujo TIMI	0	147	17,9
	1	15	1,8
	2	53	6,5
	3	605	73,7
Tipo de lesión	A	81	9,8
	B1	359	43,6
	B2	149	18,1
	C	235	28,5
Lesión ostial		57	6,9
Trombo presente		190	23,1
Re-estenosis intrastent		37	4,5
STENT			
Éxito primario		943	98,7
Estenosis post-stent (%)	0	953	99,8
	20	1	0,1
	100	1	0,1
Flujo TIMI post-stent	0	1	0,1
	1	5	0,5
	2	9	0,9
	3	939	98,4

Tabla 3. Criterios off-label para intervención percutánea coronaria y número de indicaciones por procedimiento.		
INDICACIÓN	N	%
IAM STE	218 (36,2)	75 (21,6)
IAM SSTE	122 (20,2)	74 (21,3)
Diámetro <2.5 mm	82 (13,6)	33 (9,5)
Longitud menor de 35 mm	65 (10,8)	18 (5,2)
Número de lesiones tratadas	198 (32,8)	93 (26,7)
Lesión ostial	55 (9,1)	17 (4,9)
Estenosis inicial 100%	157 (26,0)	19 (5,5)
Reestenosis intrastent	35 (5,8)	19 (5,5)
Número de indicaciones off-label		
1	348 (57,7)	
2	192 (31,8)	
3	54 (9,0)	
4	8 (1,3)	
6	1 (0,2)	

IAMSTE: Infarto agudo del miocardio con ST elevado; IAM-SSTE: Infarto agudo del miocardio sin ST elevado.

Tabla 4. Incidencia de Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores en pacientes con indicación off-label de stent medicado.		
MACE	N	%
Muerte	2	(0,3)
Angina inestable	116	(19,2)
IAMSTE	18	(3,0)
IAMSSTE	10	(1,7)
Trombosis intrastent	12	(2,0)
Revascularización del vaso	41	(6,8)

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores; IAMSTE: Infarto agudo del miocardio con ST elevado; IAMSSTE: Infarto agudo del miocardio sin ST elevado.



Tabla 5. Análisis univariado de las características del procedimiento y características angiográficas en la ocurrencia de MACE

INDICACIÓN	NO MACE n(%)	MACE n(%)	OR (95% C.I.)
No. de vasos comprometidos			
1	199 (42,9)	44 (32,12)	
2	165 (35,6)	57 (41,61)	
3	100 (21,5)	36 (26,28)	
Longitud de la lesión (mm)*	16 (12-22,5)	16,5 (12-21)	1,1 (1-1,1)
Estenosis inicial (%)*	95 (90-99)	90 (90-99)	1,0 (0,9-1,0)
Tortuosidad del vaso			
No	178 (28,3)	44 (22,4)	
Leve	3,62 (57,6)	137 (68,4)	2,08 (1,0-4,3)
Moderada	67 (10,7)	17 (8,7)	3,07 (1,1-8,2)
Severa	21 (3,3)	1 (0,5)	1,29 (0,2-7,7)
Tipo de lesión			
1	62 (9,9)	19 (9,7)	
2	271 (43,2)	88 (44,9)	0,59 (0,2-1,9)
3	114 (18,2)	35 (17,9)	0,59 (0,2-1,9)
4	181 (28,8)	54 (27,5)	0,17 (0,1-0,9)
	44 (7,0)	13 (6,6)	0,43 (0,1-1,8)
Lesión ostial	146 (23,3)	44 (22,4)	1,04 (0,5-2,1)
Trombo presente	29 (4,6)	8 (4,1)	2,06 (0,5-7,8)
Re-estenosis intrastent			1,49 (0,9-2,5)
N° de Off label			0,25 (0,1-1,2)
N° stent convencional			0,37 (0,2-0,7)
N° stent medicado			

*Mediana, Rango intercuartílico.

OR: Razones de oportunidad; IC: intervalo de confianza; IAM: Infarto agudo del miocardio, CABG: coronary artery bypass graft en sus siglas en inglés; PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty en sus siglas en inglés; IAM STE: Infarto agudo del miocardio con elevación ST; IAM SSTE: Infarto agudo del miocardio sin elevación del ST

gina inestable y menos de 10% a cada uno de las otras condiciones (Tabla 4).

En el análisis univariado, se encontró que dislipidemia (OR 2,2, 95% CI 1,2-4,1) y la enfermedad vascular periférica (OR 5,7, 95% CI 2,0-16,2) estaban asociadas a mayor probabilidad de presentar MACE. No hubo asociación con tabaquismo, hipertensión arterial, IAM previo, CABG previo, PTCA previa, ni con el tipo de IAM tratado. En cambio, hubo una menor probabilidad de MACE en sujetos con antecedentes de enfermedad coronaria familiar (OR 0,2 95% IC 0,1-0,5).

La mayoría de las características angiográficas no tuvieron asociación significativa con el desarrollo de MACE. Solo la tortuosidad del vaso representó un mayor riesgo y el número de stents medicados un riesgo menor. (Tabla 5).

El IAMSTE se asoció a disminución de la probabilidad de MACE (OR 0,40 95%, IC 0,17-0,94). Pacientes con diámetro del vaso de referencia menor de 2,5 mm no presentaron mayor riesgo de desarrollar

MACE (OR 2,2, 95% IC 0,8-6,1), como tampoco lesiones mayores de 35 mm de longitud (OR 0,99, 95% IC 0,99-1,01). La calcificación de la lesión, score de flujo TIMI, tipo de lesión según la clasificación ACC/AHA, lesiones ostiales, trombo presente y re-estenosis del stent tuvieron un comportamiento similar en el análisis univariado y ningún valor fue estadísticamente significativo en el multivariado (Tabla 5).

La relación de la presencia de 2 indicaciones off label con MACE fue muy variable (OR 2,81, 95% CI 0,88-9,0) y no significativa. La presencia de un mayor número de indicaciones off label no aumentó el riesgo de MACE en forma significativa. Se encontró una menor probabilidad de MACE en presencia de lesiones ostiales (OR 0,30, 95% IC 0,09-0,96).

La capacidad del predictor "cualquier indicación off label" para detectar MACE fue del 18,8%, 21,9% para diámetro menor de 2 mm, 18,8% para longitud > 35mm, 18,8% para lesión ostial y 21,9% para estenosis inicial del 100%. La especificidad de todas las variables tuvo un rango desde 92,38% a 96,2%. Los valores predictivos positivos discriminaron alrededor de un 50% la posibilidad de desarrollar eventos MACE.

En el análisis multivariado se observó que la capacidad de predicción correcta del modelo generado fue 77,4%, que fue similar al adicionar pacientes que tenían diámetro del vaso de referencia menor a 2.5 mm. La presencia de longitud de la lesión >35mm incrementó hasta el 79.37% la capacidad de clasificación correcta de los pacientes que presentaron MACE (Tabla 6).

Tabla 6. Capacidad predictora de indicaciones off-label para MACE, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y OR en análisis multivariado.

Variables	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Clasificación	OR (95% IC)
Cualquier off-label	18,8	95,2	54,5	79,4	77,4	1,5 (0,9-2,5)
Diámetro <2,5mm	21,9	94,3	53,9	79,8	77,4	2,2 (0,8-6,1)
Longitud >35mm	18,8	95,2	54,5	79,4	79,4	0,7 (0,2-3,1)
Lesión ostial	18,8	92,4	42,9	78,9	75,2	0,3 (0,1-0,96)
Estenosis inicial 100%	21,9	96,2	63,6	80,2	78,8	1,9 (0,3-11,7)
Re-estenosis intrastent	-					

VPP: valores predictivos positivos; VPN: valores predictivos negativos; OR: Razones de oportunidad; IC: intervalo de confianza.

Discusión

Desde la advertencia hecha por la ESC en el 2006 sobre el incremento del riesgo de trombosis intra-stent en pacientes con indicación off-label de implantación de stent medicado, numerosos estudios han cuestionado la seguridad del procedimiento en este subgrupo de pacientes^{1,2}. A partir de ese año disminuyó considerablemente el uso del stent medicado en ese contexto luego del uso indiscriminado observado previamente⁴. En la población de este estudio



la incidencia de implantación de stent medicados en indicaciones off-label fue del 61%.

La evidencia respecto a quienes son los pacientes con potencial mayor riesgo de MACE en indicaciones off-label es poca. En los estudios publicados por Beohar et al⁶ y Austin et al⁷ se reportó una mortalidad de 2,86% y 6,6%, respectivamente. En nuestro caso la mortalidad observada fue inferior a la reportada por estos autores (0,33%). Para IAM se reportaron 6%⁶ y 7,5%⁷ de eventos por estos mismos autores, mientras que en nuestro caso la incidencia acumulada fue discretamente menor (4,5%), así como también la revascularización del vaso blanco, la cual fue de 6,8% en nuestro estudio y de 10,77 y 19,6 en la literatura reportada. La incidencia de trombosis intrastent fue similar comparado con la literatura: 1,9% en nuestro caso y 1,7% la reportada por Beohar et al⁶.

Con los datos obtenidos en este estudio se realizó un modelo de predicción de MACE en el que se encontró que la probabilidad de presentar dichos eventos está disminuida cuando hay una lesión ostial. Además, las variables de diámetro del vaso menor de 2,5 mm, tener cualquier indicación off-label y estenosis del 100% (vaso ocluido) aumentaron la probabilidad de presentar MACE en este grupo de pacientes con área en la curva ROC de 0,77. Esto es consistente con las recomendaciones dadas por la FDA respecto al uso de stents medicados fuera de las indicaciones aprobadas.

Las principales fortalezas de este estudio son el registro sistemático basado en la vida real, puesto que recolecta la información de pacientes sometidos a intervención percutánea coronaria con stent convencional o liberador de fármacos en un centro de referencia de alta complejidad con una amplia área de influencia en el país. También lo es la validez interna, pues abarca la totalidad de los pacientes intervenidos en nuestra institución con indicaciones off-label e implantación de stent medicados.

La principal limitación de este estudio radica en los resultados inesperadamente no significativos, lo que podría deberse al tamaño de la muestra. Sin embargo, consideramos que la muestra analizada fue representativa ya que estos pacientes cursaban con las co-morbilidades que característicamente acompañan la enfermedad coronaria. Otra limitación muy importante fue que se excluyeron aquellos pacientes que no completaron el año de seguimiento, los cuales pudieron tener desenlaces diferentes y esto pudo haber influido decisivamente en nuestros resultados.

En conclusión, la implantación de stent medicados en pacientes en indicación off-label no aumentó la probabilidad de desarrollar MACE en pacientes con diámetro del vaso tratado menor de 2,5 mm o con oclusión completa. Tener dislipidemia y enfermedad vascular periférica fueron factores independientes que predisponen a presentar MACE. En el análisis multivariado, las lesiones ostiales demostraron ser factores protectores de MACE.

Referencias:

1. NORDMANN AJ, BRIEL M, BUCHER HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006 ;27:2784-814.
2. RABINOVITZ A, BIER DM, WAGMAN GM, CHARLAP E, NAZARI R, GHITELMAN J, et al. Association between off-label use of drug-eluting stents and subsequent stent thrombosis: a case-control analysis. *J Invasive Cardiol.* 2010;22:15-9.
3. FARB A, BOAM AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:984-7.
4. GUALANO SK, GURM HS, SHARE D, SMITH D, ARONOW HD, LALONDE T, et al. Temporal trends in the use of drug-eluting stents for approved and off-label indications: a longitudinal analysis of a large multicenter percutaneous coronary intervention registry. *Clin Cardiol.* 2010;33:111-6.
5. COOK S, WENAWESER P. Off-label use and the spectre of drug-eluting stent thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:273-6.
6. BEOHAR N, MEYERS SN, ERDOGAN A, HARINSTEIN ME, PIEPER K, GAGNON S, et al. Off-label use of drug-eluting versus bare metal stents: a lesion-specific systematic review of long-term outcomes. *J Interv Cardiol.* 2010;23:528-45.
7. AUSTIN D, OLDROYD KG, MCCONNACHIE A, SLACK R, ETEIBA H, FLAPAN AD, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for off-label indications: a propensity score-matched outcome study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:45-52.



Mayores niveles de ECA y Angiotensina II determinados genéticamente, se asocian a menor actividad del eje ECA2/angiotensina-(1-9) y mayor remodelamiento de la pared aórtica de ratas hipertensas.

Jackeline Moya¹, Ulises Novoa¹, Nicolás Escudero¹, Iván Godoy¹, Mario Chiong², Sergio Lavandero², Jorge Jallil¹, María Paz Ocaranza¹.

¹ Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Centro FONDAPE CEMC. Universidad de Chile

Recibido el 10 de junio 2012 / Aceptado el 18 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 118 - 128

Introducción: El polimorfismo del gen de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) determina mayor actividad de la ECA y mayores niveles de angiotensina (Ang) II. Un polimorfismo similar ha sido descrito en humanos. La ECA2, a través de Ang-(1-9) más que Ang-(1-7), contrarresta los efectos deletéreos de Ang II. Se desconoce si el polimorfismo de la ECA frente a un estímulo hipertensivo modifica el eje ECA2/Ang-(1-9) y determina mayor remodelamiento de la pared aórtica de ratas hipertensas.

Objetivo: Determinar el efecto del polimorfismo del gen de la ECA en la actividad del eje ECA2/Ang-(1-9) y su efecto en el remodelamiento de la pared aórtica secundaria a la hipertensión arterial (HTA) experimental.

Métodos: Se usaron ratas macho homocigotas de 150 gr BN y LL. Se indujo HTA por el procedimiento

Goldblatt (GB, 2 K-1clip). Ratas pseudo-operadas se usaron como controles (Sham). A las 6 semanas post cirugía se determinaron en la aorta las actividades de ECA y ECA2, los niveles de Ang II/Ang-(1-9), colágeno tipo I, células positivas para el marcador de inflamación ED-1, área y grosor de la túnica media (ATM, GTM).

Resultados: El polimorfismo de la ECA con mayores niveles de ECA y Ang II determinó una mayor disminución de la actividad de ECA2, menores niveles de Ang-(1-9) y mayor remodelamiento de la pared aórtica tanto en animales normotensos como hipertensos.

Conclusión: El polimorfismo de la ECA con mayor actividad de ECA y AngII determina una interregulación de los ejes ECA/AngII y ECA2/Ang-(1-9) lo que se asocia a mayor remodelamiento de la pared aórtica. Fondecyt 1100874.

Correspondencia:

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



Increased levels of ACE and angiotensin II genetically determined, are associated with lower ACE2/Angiotensin-(1-9) activity axis and aortic wall increased remodeling in hypertensive rats.

background: The angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism determines increased ACE activity and angiotensin (Ang) II levels in Brown Norway rats (BN), compared to Lewis rats (LL). Similar polymorphism has been described in humans. ACE2 through Ang-(1-9) rather than Ang-(1-7) counteracts the deleterious effects of Ang II. It is unknown whether the ACE polymorphism counteracts the ECA2/Ang1-9 axis and determines increased remodeling of the aortic wall in hypertensive rats.

Objective: To determine the effects of ACE gene polymorphism in the ECA2/Ang1-9 axis activity and its impact on the aortic wall remodeling secondary to hypertension (HT).

Methods: Male homozygous rats BN and LL were used. Hypertension was induced by the Goldblatt

procedure (GB, 2 K-1clip). Pseudo-operated rats were used as controls (Sham). At 6 weeks after surgery, we determined the body weight (BW) and systolic blood pressure (SBP). In aorta, we determined the ACE and ACE2 activities, Ang II/Ang1-9 levels, protein expression of collagen type I, positive cells for ED-1 inflammatory cells and medial thickness (MT) and area (MA) of aortic wall.

Results: ACE polymorphism with higher levels of ACE and Ang II determined a significant decrease of ACE2 activity, Ang-(1-9) levels and aortic wall remodeling in normotensives and hypertensives rats.

Conclusion: ACE polymorphism with increased ACE activity and AngII levels determines a significant inter-regulation between ACE/AngII and ACE2/Ang-(1-9) axis which is associated with increased remodeling of the aortic wall. Fondecyt 1100874.

Introducción

En la hipertensión arterial (HTA), la pared aórtica sufre cambios morfológicos y estructurales, proceso denominado remodelamiento vascular (RMV).¹ Uno de los principales factores fisiopatológicos asociados al desarrollo de la HTA es la sobreactivación de la vía clásica del Sistema Renina Angiotensina (SRA) compuesta por la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) y su producto angiotensina (Ang) II.¹ La Ang II se une a su receptor AT1 (RAT1) activando vías de señalización que desencadenan un aumento de la presión arterial (PA) y cambios celulares, no celulares y funcionales en distintos tejidos que incluyen a nivel de la pared aórtica, hipertrofia, fibrosis, inflamación, entre otros, y que conllevan a disfunción endotelial.^{1,2,3}

El descubrimiento de la ECA homóloga (ECA2)^{4,5} estableció una vía paralela del SRA. En esta vía, la ECA2 compete con la ECA por la hidrólisis de Ang I para formar Ang-(1-9).^{5,6} además ECA2 transforma Ang II a Ang-(1-7).⁷ Es conocido que Ang-(1-7) presenta acciones opuestas a las de Ang II, al unirse a su receptor MAS,⁸ mediando la vasodilatación y efectos anti-hipertroficantes, anti-inflamatorios y anti-fibróticos.^{8,9} En relación a la actividad biológica de Ang-(1-9) hay pocos antecedentes disponibles. Nuestro grupo aportó los primeros antecedentes del efecto biológico de Ang-(1-9) en la prevención de la

hipertrofia cardiomiocitaria in vivo e in vitro.¹⁰ Estos hallazgos fueron corroborados por Flores y colaboradores, al establecer que el efecto antihipertrofico de Ang-(1-9) estaría mediado por el receptor tipo 2 de Ang II.¹¹

Recientemente, hemos encontrado, en un modelo experimental de HTA por sobrecarga de volumen y en ratas normotensas sham, que la inhibición de RhoA/Rho-quinasa (una vía de señalización que participa en el remodelamiento cardiovascular y renal y también en la regulación de la presión arterial), por fasudil disminuyó la HTA y aumentó la actividad de ECA2 en plasma y pared aórtica. Igualmente, Fasudil disminuyó los niveles plasmáticos de Ang II, aumentó los niveles de Ang-(1-9) sin modificar los niveles de Ang-(1-7).¹² Paralelamente, observamos en ratas hipertensas Goldblatt (GB, 2 riñones-1 pinzado, modelo experimental dependiente de Ang II), que el aumento de la presión arterial (PA) y remodelamiento de la pared aórtica se asoció a un aumento significativo de los niveles de Ang II, de la expresión de ARNm y proteína de ECA, junto con una menor expresión de ECA2, y niveles aórticos de Ang (1-9), sin diferencias en los niveles de Angs I y (1-7).¹³ Ambos antecedentes apuntan a que mecanismos de interregulación entre los ejes ECA/Ang II y ECA2/Ang-(1-9) estarían involucrados en la HTA y el remodelamiento de la pared aórtica. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar en un modelo genético de ratas con distintos niveles circulantes de ECA y Ang II,¹⁴



la interregulación de los ejes ECA/AngII y ECA/Ang1-9 en la hipertensión y el remodelamiento de la pared aórtica de ratas hipertensas.

Métodos

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

1. Modelo experimental: Se usaron ratas homocigotas machos normotensas (peso 150 ± 10 g), de 2° generación las cuales presentan un polimorfismo en el gen ECA, que determina menor y mayor actividad de ECA y niveles de Ang II para las ratas Lewis (LL) y Brown Norway (BN), respectivamente.¹⁵ Las ratas fueron randomizadas a operación Goldblatt (GB; 2Riñones-1Clip) para inducir hipertensión arterial.²² Como grupo control normotenso (Sham), se usaron ratas sometidas a similares condiciones de estrés. A estos animales se les midió la presión arterial sistólica (PAS) semanalmente por 6 semanas post-cirugía. Al cabo de este período fueron eutanasiados.

2. Determinación del polimorfismo de la ECA: El ADN se extrajo de leucocitos circulantes de rata, usando resina quelante Chelex 100. Brevemente, 20µl de sangre (con EDTA) se resuspendieron en 1ml de agua desionizada estéril y se incubó por 30 min a temperatura (T°) ambiente con agitación ocasional. La mezcla se centrifugó a 15.000 g por 3 min a T° ambiente, el sobrenadante se descartó y la pella se resuspendió en 200 µl de Chelex 100 al 5% y se incubó a 56°C por 30 min. Luego, se agitó e incubó a 100°C por 8 min; posteriormente se agitó en vórtex por 15 seg. Finalmente, el ADN se obtuvo en el sobrenadante, después de centrifugar la mezcla a 15.000 g por 3 min a 25°C.¹⁶ Para la detección del polimorfismo de la ECA se radiomarcó el partidador anti-sentido (RECA-2). La mezcla de reacción contenía: 10 pmoles RECA-2, tampón reacción T4 fosfoquinasa 1X (70mM Tris, pH 7,6; 10mM MgCl₂, 100mM KCl, 1mM 2-mercaptoetanol), 5mM Ditiotriol (DTT), 50µCi [γ -³²P] ATP y 0,3 U/ml T4 fosfoquinasa. Se incubó a 37°C por 1 hora y se detuvo la reacción a 65°C por 10 min.¹⁷ La mezcla de reacción de amplificación en cadena contenía 20 µl de ADN, tampón PCR 1x (20 mM Tris, 50 mM KCl pH 8,3), 1mM MgCl₂, 100µM dNTP, 10pmoles partidores sentido, 10pmoles partidores anti-sentido radiactivo y 1UI Taq polimerasa. Las reacciones de denaturación, alineamiento de los partidores y de polimerización se realizaron a través de un termociclador utilizando el siguiente programa de T°: 1 ciclo por 3 min a 94°C, 30 ciclos por 30 seg 94°C, 30 seg a 65°C y 30 seg a 72°C y 1 ciclo de 5 min a 72°C.¹⁸

Las secuencias nucleotídicas de los partidores usados son las siguientes¹⁸:

Oligo sentido: 5' ATT ACC ATA GAG GGC AGC AAG ATC 3'

Oligo anti-sentido: 5' CAG ACT TTT CAC CAA TTT TGACAGC 3'

La separación de los fragmentos de ADN amplificados se realizó en geles de acrilamida-bisacrilamida al 6%, utilizando un aparato de secuenciación por 4 hrs a 30W. Finalmente, el gel se radioautografió por 16 hrs a -80°C y se reveló.

3. Presión arterial sistólica: La PAS fue medida semanalmente por pletismografía en la cola de las ratas previamente anestesiadas.¹⁹

4. Obtención del tejido Aórtico: Al final del tratamiento, los animales fueron anestesiados con Ketamina (35mg/kg) y Xilacina (7mg/kg) por vía intra-peritoneal. Las aortas fueron extraídas y lavadas en suero fisiológico, una parte del tejido fue fijado en bouin e incluido en parafina. El resto del tejido fue conservado a -80°C.

5. Actividad de ECA y ECA-2 en la pared aórtica

La actividad de la ECA se determinó tal como lo describió Oliveri et al.²⁰ y se expresó en U/mg proteína (1U: nmoles HL/min). Para la medición de la actividad de ECA-2 se usó como sustrato el péptido 7-metil coumarina (Mea) -R-P-P-G-F-S-A-F-K(Dnp)-OH_(R&Dsystems), el cual posee un grupo apagador (Dnp) de la fluorescencia descrito por Jonhson y Ahn²¹. Brevemente, el ensayo de actividad enzimática se realizó en un volumen total de 100µL de tampón de reacción en el cual se adicionaron 20 µL de de plasma o 10 µL de homogenizado de VI, 10 uM de sustrato, βmM de enalapril y tampón de reacción (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 0,2 mM NaCl). Como control se usó igual mezcla de reacción a la cual se le adicionó 10 mM de EDTA. La mezcla se incubó a 37°C por 30 min y la reacción enzimática fue detenida calentando a 100°C por 5 min¹⁹. Posteriormente las muestras se centrifugaron a 10.000 g por 10 min. La actividad en aorta se expresó en U (pmoles de 7 metil coumarina/min)/mg proteína.

6. Niveles de angiotensinas en la pared aórtica.

La aorta se separó y se homogenizó en 5 mL de 4 M de tiocianato de guanidinio (GTC). Los homogenizados fueron almacenados a -80°C hasta ser extraídos en minicolumnas Sep-Pak C18. Las Angs fueron separadas por HPLC y cuantificadas por radioinmunoensayo (RIA) usando anticuerpos policlonales dirigido contra los extremos aminoterminales donado por el Dr DJ Campbell (St, Vincenfs Institute of Medical Research, University of Melbourne, Fitzroy)^{19,22}.

7. Hipertrofia de la pared aórtica:

Se utilizaron cortes transversales de aorta (Ao) de 5µm



de espesor teñidos con hematoxilina-eosina. Las imágenes fueron tomadas mediante una cámara acoplada a un microscopio (Nikon) y cuantificadas utilizando un software (Nis-Element). Se registró el área del lumen (AL, mm²) y total (AT, mm²) del anillo aórtico (4X). El área de la túnica media (ATM, mm²), se obtuvo de la diferencia entre AT y AL.²³ Para determinar el grosor de la túnica media (GTM, μ m) se realizaron 10 mediciones por cada sección de anillo aórtico (40X).¹³ Se analizaron al menos 3 anillos aórticos por animal, los que se seleccionaron aleatoriamente.

8. Contenido de colágeno I de la pared aórtica:

Se utilizaron 50 mg de tejido aórtico que fueron homogenizados en tampón de lisis y centrifugado a 10000g por 30min a 4°C.²⁴ El contenido de proteínas se midió por el método de Bradford.²⁵ Para el Western blot se utilizaron 50 μ g de proteína total de Ao, siguiendo el protocolo descrito por Rivera et al., 2007.²⁴ Utilizando como anticuerpo primario, anti Col I (dilución 1:3000, AB749 Chemicon) y anticuerpo secundario, anti-IgG de conejo conjugado a peroxidasa (dilución 1:10000, Pierce 31460). Como control de carga se utilizó β -actina, empleando un anticuerpo anti β -actina (Sigma A5316) con una dilución de 1:5000 y como anticuerpo secundario, anti-IgG de ratón conjugado a peroxidasa (Pierce 31457) en dilución 1: 10.000.

9. Inflamación de la pared aórtica:

Cortes transversales de 4 μ m de grosor de Ao fueron desparafinados para luego realizar desmascaramiento antigénico del tejido con EDTA 1mM a pH 8.²⁶ La inmunomarcación se realizó con el Kit DAKO K0679. Los cortes se incubaron con anti-ED1 de macrófagos de rata (Serotec MCA341R) en una dilución 1/200 toda noche en una cámara húmeda a 4°C. Posteriormente los tejidos se lavaron y se incubaron con el anticuerpo secundario biotinilado durante 30 min T° ambiente. Como método de detección se utilizó la técnica de Diaminobenzidina (Kit DAKO) y contratincción con hematoxilina. El número de células marcadas con ED-1 se midieron de forma cuantitativa,²⁷ evaluando la razón entre el número total de células positivas para ED1 y el área de anillo aórtico (ED1/A, mm²).

10. Análisis de resultados:

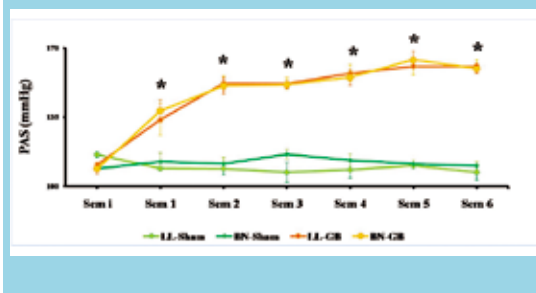
Los datos obtenidos se expresaron como promedio \pm error estándar de la media (SEM). Cada grupo experimental estuvo constituido por 4-8 animales. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney. Se consideraron diferencias significativas con $p \leq 0,05$.

Resultados

1. Efecto del polimorfismo de la ECA en la PAS y Masa Cardíaca: En los modelos LL y BN Sham, la PAS se

mantuvo en condiciones de normotensión, obteniendo un promedio de 109 ± 1 y 111 ± 1 mmHg, respectivamente, durante las 6 semanas de ensayo sin diferencias por el efecto del polimorfismo de la ECA (Fig. 1). Post-cirugía las ratas GB aumentaron la PAS a partir de la primera semana, observándose un aumento significativo de la PAS en un 23% para las ratas LL-GB (134 ± 8 v/s 109 ± 1 mmHg, $p = 0,019$, v/s LL-Sham, Fig. 1) y BN-GB (138 ± 6 v/s 112 ± 4 mmHg, $p = 0,003$, v/s BN-Sham, Fig. 1). La PAS siguió aumentando significativamente durante las 6 semanas, llegando a registrar a la sexta semana un aumento de un 50% en el modelo LL-GB (161 ± 3 v/s 107 ± 4 mmHg, $p \leq 0,0001$, Fig. 1) y un 45% en el grupo BN-GB (160 ± 2 v/s 110 ± 2 mmHg, $p \leq 0,0001$, Fig. 1) respecto a sus respectivos controles sham. No se encontraron diferencias significativas en la PAS entre las ratas GB LL y BN (Fig. 1). En condición de normotensión la MV de las ratas BN fue un 13% mayor que las ratas LL (Tabla 1). En respuesta al estímulo hipertensivo, la MV aumentó significativamente un 48% en las ratas LL-GB y un 30% en las ratas BN-GB (Tabla 1) versus sus controles normotensos, sin diferencias entre ambos polimorfismos.

Figura 1. Presión arterial sistólica en ratas homocigotas LL y BN normotensas e hipertensas.



Abreviaturas: PAS = presión arterial sistólica, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y niveles de Ang II, BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA y niveles de Ang II, Sem = Semana y i = Inicial. Los resultados se graficaron según el promedio \pm SEM, N = 7-8 por grupo, * $p \leq 0,05$ Sham, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

2. Actividad enzimática de ECA y ECA2 en la pared aórtica: En condición de normotensión el polimorfismo genético de la ECA determinó en la pared aórtica de ratas BN-Sham una actividad de la ECA 20% mayor, respecto a las ratas LL-Sham (78 ± 5 vs 65 ± 3 , Fig. 2A). En condición de hipertensión la actividad de la ECA aumentó significativamente en un 100%, tanto en las ratas BN y LL, respecto a sus controles Sham BN y LL, respectivamente (Fig. 2A).



Sin embargo, el polimorfismo de la ECA determinó que las ratas BN-GB presentarán un aumento significativo de la actividad de la ECA (20 %, $p < 0,05$), respecto a las ratas GB-LL (156 ± 7 vs 130 ± 6 , Fig. 2A).

La actividad enzimática de la ECA-2 fue un 46% menor en las ratas BN-Sham versus LL-Sham ($0,28 \pm 0,04$ vs $0,15 \pm 0,03$; Fig. 2B). La HTA disminuyó significativamente la actividad de la ECA-2 (40%) en ambos modelos GB con respecto a sus controles Sham (Fig. 2B). El polimorfismo de la ECA determinó que las ratas hipertensas BN presentaran significativamente menor actividad de la ECA-2 (-44%, $0,09 \pm 0,01$ vs $0,16 \pm 0,02$; Fig. 2B), respecto a las ratas hipertensas LL.

3. Efecto del polimorfismo de la ECA en los niveles de angiotensinas de la pared aórtica: Los niveles de Ang II en la pared aórtica de las ratas normotensas BN fueron un 23% mayor que las ratas LL-Sham (79 ± 3 vs 60 ± 3 , Tabla 1). La hipertensión aumentó significativamente los niveles de Ang II tanto en las ratas LL y BN respecto a sus controles normotensos ($p < 0,05$, Tabla 1). Igualmente, a lo observado en la actividad de la ECA de la pared aórtica, las ratas hipertensas BN mostraron mayores niveles de Ang II (14%, $p < 0,05$), respecto a las ratas LL-GB (103 ± 3 vs 89 ± 3 , Tabla 1).

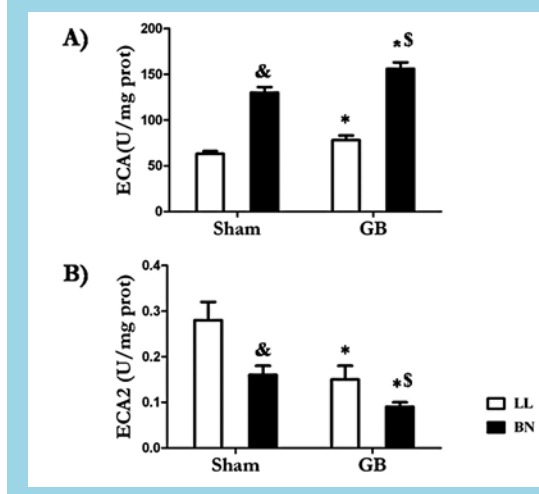
Tabla 1. Parámetros de peso corporal, masa cardíaca y niveles de angiotensinas en ratas hipertensas con polimorfismo de la ECA.

	LL-Sham	LL-GB	BN-Sham	BN-GB
n	8	8	8	8
PC (gr)	225 ± 12	248 ± 14	238 ± 3	241 ± 8
MC (gr)	$0,68 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,03^*$	$0,77 \pm 0,01^{\&}$	$1,0 \pm 0,02^{\&}$
Ang II (fmol/ml)	60 ± 3	$89 \pm 3^*$	$79 \pm 3^{\&}$	$103 \pm 3^{*\&}$
Ang-(1-9) (fmol/ml)	$18,5 \pm 1,3$	$13,9 \pm 0,7^*$	$14,3 \pm 0,7^{\&}$	$164 \pm 4^{*\&}$

Se midió peso corporal (PC), masa cardíaca (MC), Angiotensina II (Ang II) y Angiotensina-(1-9) [Ang-(1-9)] para los distintos grupos experimentales. Abreviaturas: Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA. Los datos fueron expresados según Promedio \pm SEM. $N = 4-8$, $*p \leq 0,05$ Sham, $\# p \leq 0,05$ GB, $\& p \leq 0,05$ LL-Sham, $\$ p \leq 0,05$ LL-GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

En condición de normotensión, los niveles aórticos de Ang-(1-9) en las ratas normotensas BN fueron un 23% menor respecto a las ratas LL ($14,3 \pm 0,7$ vs $18,5 \pm 1,3$; Tabla 1). Las ratas hipertensas mostraron una disminución significativa de los niveles de Ang-(1-9) con respecto a sus controles normotensos (Tabla 1). Las ratas hipertensas BN mostraron un 35% menores niveles de Ang-(1-9) que las ratas LL-GB ($10,2 \pm 0,5$ vs $13,9 \pm 0,7$, Tabla 1).

Figura 2. Actividad de ECA y ECA-2 en la pared aórtica:



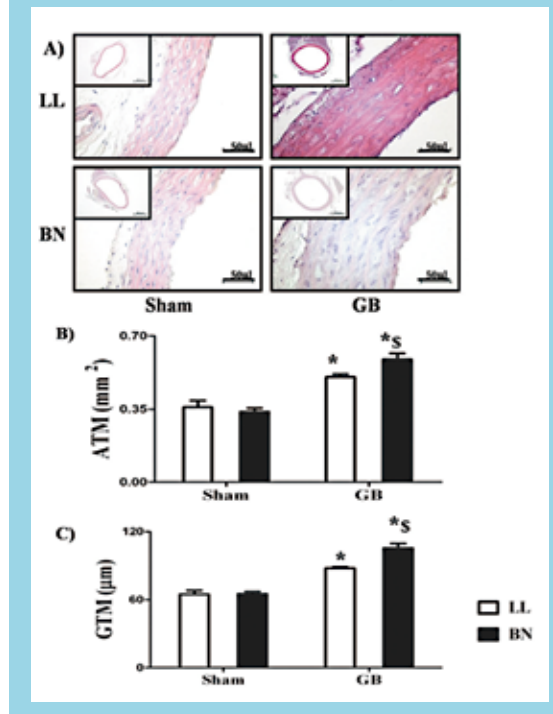
Abreviaciones: Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA. A) Actividad de ECA (U: nmoles e histidil-leucina/mg proteína) en la pared aórtica. B) Actividad de ECA-2 (U: nmoles de 7-metixocumarina/mg proteína) en la pared aórtica. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM, $N = 7-8$, $\& p \leq 0,05$ LL-Sham, $* p \leq 0,05$ Sham y $\$ p \leq 0,05$ LL-GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

4. Polimorfismo del gen de la ECA en la hipertrofia de la pared aórtica: En ratas normotensas BN y LL, el polimorfismo de la ECA no determinó diferencias en el ATM ($0,360 \pm 0,030$ v/s $0,338 \pm 0,017$ mm², Fig. 3 A y B) y GTM ($64,78 \pm 3,34$ μ m v/s $65,20 \pm 1,84$ μ m, Fig. 3 A y C). En ratas hipertensas, se encontró un aumento significativo del ATM de un 50% en las ratas LL ($p = 0,002$, Fig. 3 A y B) y de un 74% en las ratas BN ($p = 0,001$, Fig. 2 A y B), respecto a sus controles normotensos. Igualmente, el GTM aumentó un 36% en las ratas hipertensas LL ($p = 0,002$, Fig. 3 A y C) y un 62% en las ratas hipertensas BN ($p = 0,001$, Fig. 3 A y C) versus sus controles sham. El polimorfismo de la ECA determinó que las ratas BN-GB presentarán mayor ATM ($0,589 \pm 0,027$ v/s $0,505 \pm 0,013$ mm², $p = 0,022$, Fig. 3 A y B) y GTM ($105,50 \pm 4,09$ μ m v/s $87,85 \pm 0,86$ μ m, $p = 0,001$, Fig. 3 A y C) respecto a las ratas LL-GB.

5. Efecto del polimorfismo de la ECA en la fibrosis vascular: En condición de normotensión los niveles proteicos de Col I fueron significativamente mayores en las ratas BN versus LL ($2,08 \pm 0,37$ v/s $1 \pm 0,25$, $p = 0,05$, Fig. 4 A y B). Frente a una condición de hipertensión, el nivel proteico de Col I en las ratas LL y BN aumentó signifi-



Figura 3. Hipertrofia de la pared aórtica de ratas homocigotos normotensas e hipertensas.

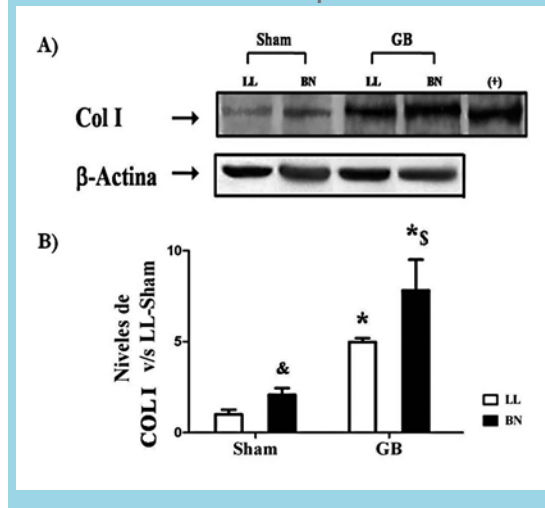


Abreviaturas: ATM = Área de la túnica media, GTM = Grosor de la túnica media, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA. A) Cortes transversales de aorta teñidos con H-E. Se graficó el ATM (B) y la razón GTM (C) entre los grupos Sham y GB. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM. N= 7-8, * $p \leq 0,05$ Sham y \$ $p \leq 0,05$ LL-GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

tivamente respecto a sus controles normotensos LL y BN ($4,98 \pm 0,20$ v/s $1 \pm 0,25$, $p = 0,001$ y $7,83 \pm 1$ v/s $2,08 \pm 0,37$, $p \leq 0,0001$ respectivamente, Fig. 4 A y B). El polimorfismo de la ECA determinó mayores niveles proteicos de Col I en las ratas BN-GB v/s LL-GB ($7,83 \pm 1$ v/s $4,98 \pm 0,20$, $p = 0,011$, Fig. 4 A y B).

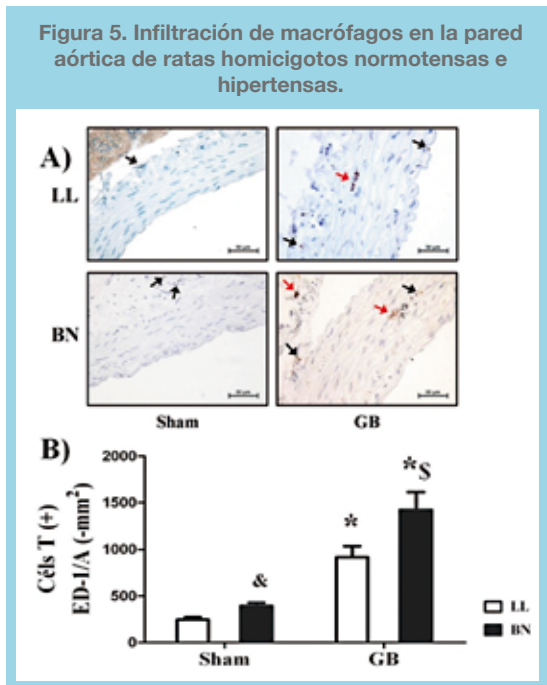
6. Polimorfismo de la ECA en la inflamación de la pared aórtica: En ratas normotensas BN, se observó un aumento significativo del 60% en la razón entre las células tota-

Figura 4. Niveles de colágeno I en la pared aórtica en ratas homocigotos LL y BN normotensas e hipertensas.



Abreviaturas: Col I = colágeno I, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y niveles de Ang II y BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA y niveles de Ang II. A) Diferencias en los niveles proteicos de Col I. B) Gráfico de los niveles de Col I v/s LL-Sham entre los modelos normotensos e hipertensos. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM, N = 7-8, & $p \leq 0,05$ LL-Sham, * $p \leq 0,05$ Sham, y \$ $p \leq 0,05$ LL-GB después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

les positivas para ED1 respecto al área del anillo aórtico (ED1/A) respecto a los animales LL ($p = 0,005$, Fig. 5 A y B). La hipertensión aumentó significativamente la razón ED1/A en las ratas LL (918 ± 117 v/s 246 ± 27 N° células/mm², $p \leq 0,0001$, Fig. 5 A y B) y BN (1422 ± 192 v/s 394 ± 32 N° células/mm², $p = 0,001$, Fig. 5 A y B) respecto a sus controles. El polimorfismo de la ECA determinó un aumento de un 55% en la razón ED1/A de las ratas BN-GB v/s LL-GB ($p = 0,029$, Fig. 5 A y B).



Abreviaturas: Cels T (+) ED-1/A = Razón entre el número de células totales positivas para ED-1 y el área de anillo aórtico, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y niveles de Ang II, BN = ratas Brown Norway que presentan mayor actividad de la ECA y niveles de Ang II, → = céls (+) ED-1 y → = cumulo de céls (+) ED-1. A) Inmunohistoquímica de cortes de la pared aórtica rebelados con Diaminobenzidina y contratinción con hematoxilina. Se graficó la razón Cels T (+) ED-1/A (B) entre los modelos Sham y GB. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM, N = 7-8, & $p \leq 0,05$ LL-Sham, * $p \leq 0,05$ Sham y \$ $p \leq 0,05$ LL-GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

Discusión

Nuestros resultados muestran que: a) En condiciones de normotensión, una mayor actividad del eje ECA/Ang II -determinada genéticamente- se asocia a una menor actividad del eje ECA2/Ang-(1-9) y mayor contenido de colágeno I e inflamación en la pared aórtica. b) En la hipertensión el eje ECA/Ang II aumenta significativamente, mientras el eje ECA2/Ang-(1-9) se contrarregula negativamente lo que se asocia a mayor remodelamiento de la pared aórtica. Este efecto fue significativamente mayor en los animales con polimorfismo de la ECA que determina mayor actividad de ECA y niveles de Ang II.

Previamente, hemos encontrado en la pared aórtica de ratas normotensas que el polimorfismo de la ECA con mayor actividad de la ECA y mayores niveles circulantes de Ang II (ratas BN) determina mayor estrés oxidativo medido por una mayor actividad de la NAD(P)H oxidasa y

producción de aniones superóxido; efecto que fue mediado por el receptor de tipo 1 (RAT1) de Ang II.²⁸ Junto con esto, se encontró mayor actividad de la vía transduccional RhoA/Rho-kinasa (una vía de señalización que activada por Ang II, entre otros, que participa en el remodelado cardiovascular y renal, y también en la regulación de la presión arterial), lo que se asoció a mayor expresión de proteínas TGF- β 1, PAI-1 MCP-1, que contribuyen al remodelamiento de la pared aórtica.²⁴

Nuestros resultados muestran que en condiciones de normotensión, el polimorfismo de la ECA no solo determinaría mayor actividad del eje ECA/Ang II sino que también menor actividad del eje ECA2/Ang-(1-9),- eje que contrarregula las acciones deletéreas de la Ang II-. Al respecto, encontramos que menor actividad del eje ECA2/Ang-(1-9) se asociaría al mayor remodelamiento de la pared aórtica de las ratas BN versus L.

Hasta la fecha se han establecido dos ejes primordiales en el balance fisiológico del SRA, el eje vasoconstrictor, ECA-AngII-RAT1 y el eje vasodilatador, ECA2-Ang-(1-7)-receptor MAS.²⁹ Los primeros antecedentes respecto a la contrarregulación del eje ECA/Ang II y ECA2/Ang-(1-9) fueron aportados por nuestro grupo de investigación en un modelo de ratas infartadas (IAM) de 8 semanas post cirugía.¹⁹ Al respecto, encontramos: a) A nivel circulante y en ventrículo izquierdo, mayor actividad de ECA y menor actividad de ECA2. b) La administración diaria del inhibidor de ECA, enalapril, o antagonista del receptor de Ang II, candesartán, por 8 semanas post IAM, previno la hipertrofia ventricular izquierda, disminuyó la actividad de la ECA y aumentó la actividad de la ECA2. c) Los niveles plasmáticos de Ang-(1-9) aumentaron significativamente cuando las ratas IAM o sham fueron tratadas con enalapril o candesartán, sin cambios en los niveles circulantes de Ang-(1-7). Basado en estos antecedentes, se propuso en este modelo experimental, que los niveles de Ang-(1-9) más que Ang-(1-7) contrarregularían las acciones de Ang II.¹⁹

Recientemente, en ratas IAM aleatorizadas a recibir vehículo, enalapril o candesartán por 8 semanas, Ocaranza et al, observaron que ambas drogas previnieron la hipertrofia ventricular izquierda y aumentaron la actividad de ECA2 y los niveles circulantes de Ang-(1-9), niveles que correlacionaron negativamente con diversos marcadores de hipertrofia ventricular, independiente de la disminución de la presión arterial. Mientras que, los niveles de Ang-(1-7), Ang II y bradicininas no correlacionaron.¹⁰ Al evaluar el efecto de la administración crónica de Ang-(1-9) por mini bombas osmóticas en ratas infartadas por un período de 2 semanas se observó disminución de los niveles circulantes de Ang II, inhibición de la actividad de la ECA



y prevención del desarrollo de hipertrofia ventricular y cardiomiocitaria in vivo.¹⁰ Este efecto de Ang-(1-9) fue directo y no mediado por la conversión de Ang-(1-9) a Ang-(1-7).¹⁰ En experimentos in vitro, con cardiomiocitos incubados con norepinefrina (10 μ M) o con IGF-1 (10 nM), Ang (1-9) también previno la hipertrofia, efecto que no fue modificado por la coincubación de Ang-(1-9) y A779.¹⁰ Estos resultados fueron confirmados por Flores et al, que estudiaron el efecto de Ang-(1-9) en células de ratas neonatas H9c2 y en cardiomiocitos del ventrículo izquierdo de conejo.¹¹ La hipertrofia cardiomiocitaria se estimuló con Ang II o vasopresina, aumentando significativamente el tamaño celular como también la expresión de marcadores de hipertrofia cardiomiocitaria. Tanto Ang-(1-9) como Ang-(1-7) disminuyeron el tamaño celular y la expresión de marcadores de hipertrofia ventricular. Este efecto de Ang-(1-9) no fue inhibido por captopril, aportando a la evidencia previa que Ang-(1-9) actúa independientemente de Ang-(1-7) y que probablemente su mecanismo de acción sería mediado por el receptor tipo 2 de Ang II (RAT2). Al respecto estudios de unión radioligando demostraron que Ang-(1-9) es capaz de unirse al RAT2 (pKi=6.28 \pm 0.1).¹¹ Todos estos hallazgos soportan la hipótesis que, en la vía paralela del SRA, la ECA2 a través de la Ang-(1-9) y no de Ang-(1-7), podría actuar como un contrarregulador de la vía clásica del SRA, donde la ECA cataliza la formación de Ang II.

Varios estudios señalan que el genotipo de la ECA está asociado a alteraciones cardíacas como la HTA, restenosis arterial coronaria, etc, entre otras.³⁰ En general, los resultados de estos estudios clínicos, poblacionales y experimentales han sido controversiales respecto a si este polimorfismo contribuye al desarrollo de hipertensión arterial.³¹ Resultados previos del laboratorio¹⁴ han mostrado que frente a un estímulo hipertensivo, el polimorfismo de la ECA que determina mayores niveles de ECA y Ang II, alcanza mayor presión arterial sistólica. Igualmente, en humanos se encontró una correlación entre hipertensión arterial y polimorfismo deleción-deleción (DD, similar a ratas BN) en muestras poblacionales grandes.³² Además, se ha publicado que el polimorfismo del gen de la ECA que determina mayores niveles de ECA y Ang II podría inducir respuestas o riesgos diferentes en relación con estímulos fisiológicos y patológicos. Al respecto, Challah et al encontraron que ratas con mayor actividad de la ECA (ratas BN) desarrollaron mayor proliferación de la neointima por daño cardíaco en comparación con ratas con menor actividad de la ECA.³³ Nuestros resultados muestran que frente al estímulo hipertensivo las ratas BN-GB mostraron, un aumento del remodelamiento de la pared aórtica, respecto las ratas hipertensas LL-GB. Estos resultados apuntan a que mayores niveles de ECA y Ang II se

asocian a un mayor remodelamiento vascular secundario a la hipertensión. Es conocido que la Ang II induce hipertrofia de la pared aórtica por medio de un incremento de la presión arterial y por lo tanto de estímulos mecánicos que gatillan una mayor expresión de PDGF-A, que podría actuar como mediador de la respuesta hipertrófica vascular.³⁴ Además, varios estudios han demostrado que Ang II induce fibrosis e inflamación vascular.^{35, 36} Estos efectos son mediante una compleja interacción de vías de señalización intracelular que involucran fosfolipasas, factores de transcripción de genes y activación de tirosinas kinasas.³⁷

En vasos, existe abundante información respecto a ECA2, Ang-(1-7) y su receptor Mas. La ECA2 vascular es funcionalmente activa y genera Ang-(1-7) de Ang II. Ang-(1-7) se encuentra en el endotelio y pared vascular^{38, 39, 40} y estudios inmunohistoquímicos muestran importante presencia en el tejido de la adventicia perivascular aórtico.^{41,42} Ang-(1-7), se une a su receptor Mas en células endoteliales, se opone a las acciones de Ang II mediante, vasodilatación, inhibición del crecimiento, respuesta anti-inflamatoria y efectos antiaritmogénicos y antitrombóticos,^{43, 44} a través de la producción de NO derivada de la NO sintetasa, activación de proteína tirosina fosfatasa, menor activación de MAPK e inhibición de especies reactivas al oxígeno derivadas de NADPH.^{45,46} La sobreexpresión de ECA2 en la pared vascular de ratas espontáneamente hipertensas se asoció a mayor función endotelial y menor desarrollo de hipertensión.⁴⁵ Ang-(1-7)-Mas puede hetero-oligomerizar con RAT1 y por lo tanto, inhibir las acciones de Ang II. La mayoría de la información disponible apuntan a que en la vasculatura, el eje ECA2/Ang-(1-7)/Mas contrarregularía al eje ECA/Ang II/RAT,⁴⁶ aunque cierta evidencia indica que bajo ciertas condiciones la Ang-(1-7) podría promover fibrosis e inflamación.^{47,48}

Nuestros resultados muestran que, frente a un estímulo hipertensivo la actividad del eje clásico del SRA a través de la actividad de la ECA y niveles de Ang II aumentaron significativamente. Junto con esto, la actividad de la vía ECA2/Ang-(1-9) disminuyó significativamente lo que se asoció a mayor remodelamiento de la pared aórtica. El polimorfismo de la ECA determinó en los animales hipertensos con mayor actividad de ECA y niveles de Ang II mayor disminución de la actividad de la ECA2 y niveles de Ang-(1-9) lo que se asoció a mayor remodelamiento de la pared aórtica.

Previamente, hemos observado en ratas Lewis que el aumento de la presión arterial por efecto de la operación Goldblatt (GB, 2 riñones-1 pinzado, modelo experimental dependiente de AngII), se asoció a una significativa disminución de la expresión de mRNA y de la proteína ECA2 (en -55% y -21%, respectivamente), y a menores niveles aórticos de Ang (1-9) (-25% respecto al grupo control,



$p < 0,05$), sin diferencias en los niveles de Angs I, II y (1-7).¹³ Estos resultados sugieren que la vía paralela del SRA a través de ECA2 y Ang-(1-9) son importantes blancos para el tratamiento de la hipertensión y de sus complicaciones.

Los primeros antecedentes respecto a la participación del eje ECA2-Ang-(1-9) en el remodelamiento hipertensivo de la pared aórtica fue aportada por nuestro laboratorio. Encontramos en un modelo experimental de HTA independiente de Ang II y en ratas normotensas sham, que la inhibición de RhoA/Rho-kinasa (una vía de señalización que participa en el remodelado CV y renal y también en la regulación de la PA), por fasudil disminuyó la HTA, la actividad de la ECA y aumentó la actividad de ECA2 en plasma y pared aórtica. Igualmente, fasudil disminuyó los niveles plasmáticos de Ang II, aumentó los niveles de Ang-(1-9) sin modificar los niveles de Ang-(1-7), aumentó los niveles de mRNA de eNOS y disminuyó la expresión proteica de proteínas involucradas en el re-

modelamiento de la pared aórtica como TGF- β 1, PAI-1, and MCP-1¹² y también la actividad de NADPH oxidasa y producción de O₂-²⁸ Por lo tanto, el remodelamiento vascular podría ser más dependiente del eje ECA2/Ang-(1-9) que de los niveles de Ang-(1-7) en ratas normotensas como hipertensas.

En conclusión, el polimorfismo de la ECA que determina mayor actividad de ECA y mayores niveles de Ang II contrarregula del eje ECA2/Ang-(1-9) lo que se asocia a mayor remodelamiento de la pared aórtica. Estas observaciones indican que nuevos e innovativos enfoques deben ser usados en el tratamiento del remodelamiento cardiovascular. En este sentido, la información disponible apunta a que el eje ECA2/Ang-(1-9) constituiría es un importante blanco para contrarrestar las acciones vasoconstrictoras y proliferativas del eje ECA/Ang II.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado Fondecyt 1100874

Referencias:

1. TOUYZ R. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol.* 2005;90: 449–455.
2. INTENGAN H, SCHIFFRIN E. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension: Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants *Hypertension* 2000;36:312-318.
3. MESSERLI F, WILLIAMS B, RITZ E. Essential hypertension, *Lancet* 2007; 370:591–603
4. TIPNIS SR, HOOPER NM, HYDE R, KARRAN E, CHRISTIE G, TURNER AJ. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem* 2000;275: 33238-33243.
5. DONOGHUE M, HSIEH F, BARONAS E, GODBOUT K, GOSSELIN M, STAGLIANO N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res* 2000;87: e1-e9.
6. VICKERS C, HALES P, KAUSHIK V, DICK L, GAVIN J, TANG J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2). *J. Biol. Chem* 2002;277: 14838-14843.
7. RICE GI, THOMAS DA, GRANT PJ, TURNER AJ, HOOPER NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45-51.
8. SANTOS RA, CASTRO CH, GAVA E, PINHEIRO SV, ALMEIDA AP, PAULA RD, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice. *Hypertension* 2006;47: 996–1002.
9. FERRARIO C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; 47: 515-521.
10. OCARANZA MP, LAVANDERO S, JALIL JE, MOYA J, PINTO M, NOVOA U, et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in Vitro. *Journal of Hypertension* 2010;28:1054-1064.
11. FLORES-MUÑOZ M, SMITH NJ, HAGGERTY C, MILLIGAN G, NICKLIN SA. Angiotensin1-9 antagonises pro-hypertrophic signaling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *The journal of Physiology* 2011; 589.4 pp 939–951.
12. OCARANZA MP, RIVERA P, NOVOA U, PINTO M, GONZÁLEZ L, CHIONG M. RHO kinase inhibition activates the homologous angiotensin-converting enzyme-angiotensin-(1-9) axis in experimental hypertension. *J Hypertens.* 2011;29:706-15.
13. OCARANZA M, MOYA J, PINTO M, ESCUDEROS N, VALENZUELA F, et al. Menores niveles tisulares de la enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA-2) y angiotensina-(1-9) están asociados a mayor remodelamiento de la pared aórtica como TGF- β 1, PAI-1, and MCP-1¹² y también la actividad de NADPH oxidasa y producción de O₂-²⁸ Por lo tanto, el remodelamiento vascular podría ser más dependiente del eje ECA2/Ang-(1-9) que de los niveles de Ang-(1-7) en ratas normotensas como hipertensas.



- lamiento de la pared aórtica de las ratas hipertensas. *Rev Chil Cardiol* 2010;29:69-82.
14. OCARANZA MP, PIDDO AM, FAÚNDEZ P, LAVANDERO S, JALIL JE. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism influences chronic hypertensive response in the rat Goldblatt model. *J. Hypertension* 2002;20:413-420.
 15. GOLDBLATT H, LYNCH J, HANZAL R, SUMMERVILLE W. Studies on experimental hypertension: I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934, 59:347-379.
 16. Walsh, S., Metzger, D. and Higuchi, R., ChelexR 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*,1991;10:506-513.
 17. RICHARDSON A, MCGOWN E, HENDERSON L, SWAN P. In vitro amino acid incorporation by the post-mitochondrial supernatant from rat liver. *Biochim Biophys Acta*, 1971;254:468-477.
 18. HILBERT P, LINDPAINTNER J, SERIKAWA T, SOUBRIER F, DUBAY C, ET AL. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature*, 1991;353:521-529
 19. OCARANZA MP, GODOY I, JALIL JE, VARAS M, COLLANTES P, PINTO M, et al. Enalapril attenuates down-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006, 48:572-578.
 20. OLIVERI C, OCARANZA MP, CAMPOS X, LAVANDERO S, JALIL JE. Angiotensin I-converting enzyme modulates neutral endopeptidase activity in the rat. *Hypertension* 2001; 38: 650-654.
 21. JOHNSON G, AHN K. Development of an internally quenched fluorescent substrate selective for endothelin-converting enzyme-1. *Anal. Biochem* 2000; 286: 112-118.
 22. LAWRENCE AC, EVIN G, KLADIS A, CAMPBELL DJ. An alternative strategy for the radioimmunoassay of angiotensin peptides using amino-terminal-directed antisera: measurement of eight angiotensin peptides in human plasma. *J Hypertens* 1990; 8: 715-724.
 23. IGASE M, STRAWN WB, GALLAGHER PE, GEARY RL, FERRARIO CM. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1013-H1019.
 24. RIVERA P, OCARANZA MP, LAVANDERO S, JALIL JE. Rho Kinase Activation and Gene Expression Related to Vascular Remodeling in Normotensive Rats With High Angiotensin I Converting Enzyme Levels. *Hypertension* 2007; 50:792-798.
 25. BRADFORD M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem* 1976; 72:248-254.
 26. SALVADÓ M, MARTÍNEZ S, ÁLVARO T, BARBERA M, RISA R, et al. Técnicas de desmascaramiento antigénico en inmunohistoquímica. *Rev Esp Patol* 2001; 34:255-260.
 27. LIU J, YANG F, YANG XP, JANKOWSKI M, PAGANO PJ. NAD(P)H Oxidase Mediates Angiotensin II-Induced Vascular Macrophage Infiltration and Medial Hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:776-782.
 28. JALIL JE, PÉREZ A, OCARANZA MP, BARGETTO J, GALAZ A, LAVANDERO S. Increased aortic NADPH oxidase activity in rats with genetically high angiotensin-converting enzyme levels. *Hypertension* 2005; 46:1362-1367.
 29. IWAI M, HORIUCHI M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertension Research* 2009; 32:533-536.
 30. LACHURIÉ M, AZIZI M, GUYENE T, ALHENC-GELAS F, MÉNARD J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 1995;91:2933-2342.
 31. BERGE K, BERG K. No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure level or variability. *Clin Genet* 1994; 45:169-174.
 32. O'DONNELL C, LINDPAINTNER K, LARSON M, RAO V, ORDOVAS J, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97:1766-1772.
 33. CHALLAH M, VILLARD E, PHILIPPE M, RIBADEAU-DUMAS A, GIRAudeau B, JANIAC P, et al. Angiotensin I-converting enzyme genotype influences arterial response to injury in normotensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 182:235-243.
 34. PARKER SB, WADE SS, PREWITT RL. Pressure Mediates Angiotensin II-Induced Arterial Hypertrophy and PDGF-A. *Hypertension* 1998, 32:452-458.
 35. RUPÉREZ M, LORENZO O, BLANCO-COLIO LM, ESTEBAN V, EGIDO J, RUIZ-ORTEGA M. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis. *Circulation* 2003; 108, 1499-1505.
 36. ZHAO Q, ISHIBASHI M, HIASA K, TAN C, TAKESHITA A, et al. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension* 2004; 44:264-270.
 37. TOUYZ RM, BERRY C. Recent advances in angiotensin II signaling. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:1001-1015.
 38. DZAU V, BERNSTEIN K, CELERMAJER D, COHEN J,



- DAHLOF B, DEANFIELD J, et al. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:149–160.
39. SILVA D, VIANNA H, CORTES S, CAMPAGNOLE-SANTOS M, SANTOS R, LEMOS VS. Evidence for a new angiotensin-(1-7) receptor subtype in the aorta of Sprague-Dawley rats. *Peptides* 2007;28:702–707.
40. WEISS D, BERNSTEIN K, FUCHS S, ADAMS J, SYNETHOS A, TAYLOR W. Vascular wall ACE is not required for atherogenesis in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis* 2010; 209:352–358.
41. LEE R, BADER M, ALENINA N, SANTOS R, GAO Y, LU C. Mas receptors in modulating relaxation induced by perivascular adipose tissue. *Life Sci* 2011; 89:467–472
42. LEE R, LU C, SU L, GAO Y. Endothelium-dependent relaxation factor released by perivascular adipose tissue. *J Hypertens* 2009; 27:782–790.
43. SAMPAIO W, HENRIQUE DE CASTRO C, SANTOS R, SCHIFFRIN E, TOUYZ R. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension* 2007; 50:1093–1098.
44. SAMPAIO W, SOUZA DOS SANTOS R, FARIA-SILVA R, DA MATA MACHADO L, SCHIFFRIN E, TOUYZ R. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension* 2007; 49:185–192.
45. RENTZSCH B, TODIRAS M, ILIESCU R, POPOVA E, CAMPOS L, OLIVEIRA M, et al. Transgenic angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in vessels of SHRSP rats reduces blood pressure and improves endothelial function. *Hypertension* 2008; 52:967–973.
46. RABELO L, ALENINA N, BADER M. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2011; 34:154–160.
47. ESTEBAN V, HERINGER-WALTHER S, STERNER-KOCK A, DE BRUIN R, VAN DEN ENGEL S, WANG Y, et al. Angiotensin-(1-7) and the G protein-coupled receptor MAS are key players in renal inflammation. *PLoS One* 2009; 4:e5406.
48. VELKOSKA E, DEAN R, GRIGGS K, BURCHILL L, BURRELL LM. Angiotensin-(1-7) infusion is associated with increased blood pressure and adverse cardiac remodeling in rats with subtotal nephrectomy. *Clin Sci* 2011; 120:335–345.



Salud y enfermedad en nuestras poblaciones originarias: ¿qué los hace ser más susceptibles o resistentes a ciertas enfermedades prevalentes?

Juan Francisco Miquel Poblete

Departamento de Gastroenterología,
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 15 de julio 2012 / Aceptado el 25 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 129 - 133

En la presente edición de la Revista Chilena de Cardiología se publican dos interesantes artículos relacionados con la salud de dos poblaciones indígenas contemporáneas en dos extremos de nuestro país, la Atacameña en la II Región y la Pehuenche en la VIII Región. A. Zapata y col. comparan el estado nutricional entre Atacameños rurales y urbanos adultos (promedio de edad similar, ~58 a 59 años), de aparente similar grado de ancestría indígena. La definición de Atacameño se basó en la presencia de apellidos de origen Atacameño en los sujetos de estudio y sus antecesores (padres, abuelos). La prevalencia de sobrepeso y obesidad evaluada por IMC (kg/mt²) fue muy elevada y similar en ambos grupos estudiados (70% y 75% en rurales y urbanos, respectivamente). La obesidad abdominal o centrípeta, medida por circunferencia de cintura, fue significativamente mayor en los Atacameños rurales comparados con los urbanos. A su vez, el colesterol plasmático total fue significativamente mayor en los Atacameños urbanos comparado con los rurales. Estos datos si bien interesantes por provenir de grupos indígenas específicos rurales y urbanos, no

difieren significativamente de la información generada en la Segunda Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (www.minsal.cl), donde se comunican prevalencias de sobrepeso-obesidad para estos grupos etarios en la población general adulta Chilena, similares a las descritas por Zapata y col. Si bien Zapata y col. no especifican cómo se midió la circunferencia de cadera (central o a la altura de las caderas, ver Segunda Encuesta Nacional de Salud), la obesidad abdominal en los Atacameños rurales pareciera ser mayor a lo reportado para la población general de esta región.

En el segundo artículo, C. Navarrete y col. comparan la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) entre individuos Pehuenche mayores de 15 años con lo que denominan individuos mestizos y occidentales que viven en las mismas localidades rurales del alto Bío-Bío. El tamaño muestral fue predefinido en forma adecuada, y la categorización Pehuenche, Mestizo y Occidental se basó en la existencia o no de apellidos indígenas según CONADI. El mensaje más importante de este trabajo es que la prevalencia de HTA fue similar en los 3 grupos étnicos y no difiere significa-

Correspondencia:

Profesor titular
Depto. De Gastroenterología, Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
jfmiquel@med.puc.cl



tivamente de la reportada para la población general Chilena en estos rangos etario (Segunda Encuesta Nacional de Salud 2009-2010).

Ambos trabajos apuntan a evaluar condiciones de salud/enfermedad en grupos indígenas chilenos y fueron efectuados en el contexto de Medicina Comunitaria o Familiar, lo que de por sí es muy meritorio. Es de interés para nuestro país conocer en detalle las patologías de ocurrencia frecuente (enfermedades prevalentes) e infrecuente (enfermedades raras, generalmente monogénicas) que afectan con especial fuerza a nuestras poblaciones originarias. Si bien esta información epidemiológica tiene consecuencias prácticas mediatas que permiten, por ejemplo, proponer el desarrollo de programas de atenciones especiales en salud a grupos étnicos minoritarios afectados con mayor fuerza por ciertas patologías específicas, la información generada de estudios comparativos de prevalencia de enfermedades entre diferentes grupos étnicos tiene proyecciones mucho más vastas.

En las últimas décadas ha existido un interés creciente en el estudio de fenotipos o enfermedades que afectan con especial intensidad a grupos indígenas de América¹ y que los diferencian de poblaciones Caucásicas². A su vez, existe información creciente de la transmisión de alguno de estos fenotipos o enfermedades, a las poblaciones mestizas contemporáneas con ancestro indígena americano que componen la mayor parte de las poblaciones de Centro y Sudamérica³⁻⁶. Estudios recientes han confirmado que América fue poblada por una primera migración de poblaciones provenientes de Asia hace aproximadamente 15.000 a 20.000 años ADP, llamados “primeros Americanos”⁷. Esta primera migración dio origen a la mayor parte de las poblaciones nativas de América del Norte, Centro y Sur, incluido nuestra parte del continente. Dos migraciones posteriores habrían dado origen a algunas poblaciones originarias restringidas al extremo Norte de América, en Canadá y la Antártica. Esta información de carácter antropológico y origen poblacional nos permite entender el porqué las poblaciones indígenas contemporáneas de América que descienden de estos “primeros Americanos” y las poblaciones Mestizas contemporáneas con ancestro indígena, pudieran compartir una peculiar susceptibilidad a desarrollar algunos fenotipos y enfermedades prevalentes, la mayoría de ellas relacionadas a ciertas condiciones metabólicas comunes⁸⁻¹¹. Nuestro Departamento de Gas-

troenterología ha contribuido a generar conocimiento y hemos seguido de cerca los estudios que señalan la especial susceptibilidad de nuestra población indígena e hispana (Mestiza) a desarrollar enfermedades de la vesícula biliar, en particular la colelitiasis y sus consecuencias clínicas incluido el elevado riesgo a desarrollar cáncer de la vesícula biliar. Hemos demostrado que la colelitiasis afecta a ~30% de nuestra población adulta, existiendo una clara mayor susceptibilidad en población chilena Mapuche comparada con la población general hispana o mestiza¹². En particular, tanto mujeres como hombres Mapuches desarrollan esta enfermedad a edades más tempranas de la vida. Es destacable, que esta elevada prevalencia de colelitiasis es compartida entre Indígenas de Norte y Sud América, y existe desde la época precolombina, siendo por lo tanto éste un fenotipo que probablemente fue introducido en nuestro continente por los “primeros americanos” y ha persistido hasta la actualidad¹³. La heredabilidad de esta enfermedad ha sido estudiada formalmente en poblaciones Mestizas (mexicanos americanos), pero no en poblaciones indígenas^{14,15}. Estos estudios proponen que el 40 a 60% de la prevalencia de colelitiasis es explicada por factores genéticos o heredables, lo que contrasta con sólo un 25% en población Europea¹⁶. Nosotros postulamos que estos genes que denominamos “litogénicos”, son privativos de las poblaciones indígenas americanas, y han sido transferidas a poblaciones mestizas con ancestro Amerindio^{12,13}.

Es interesante destacar que los principales factores de riesgo de la colelitiasis se relacionan con el exceso de peso y la resistencia insulínica (RI)^{17,18}. Diferentes estudios que se iniciaron en los años 70 destacan que las poblaciones indígenas de América y sus descendientes Mestizos, presentan una mayor tendencia a desarrollar exceso de peso, y más específicamente, a desarrollar obesidad centrípeta o abdominal (denominada también adiposidad visceral)¹⁹. Existen abundantes evidencias en la literatura que señalan que la obesidad abdominal es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar RI y eventualmente diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{20,21}. Como es de esperar, la obesidad abdominal es también un factor de riesgo a desarrollar colelitiasis, especialmente en poblaciones con ancestro Amerindio^{19,22-24}. En este escenario, el estudio de A. Zapata y col., muestra resultados en consonancia con lo reportado, señalando que los Atacameños tienen obesidad abdominal. Lamentablemente, no es



claro en este estudio, si el grupo de estudio rural (con mayor obesidad abdominal) es comparable al urbano en términos de etnicidad, dado que no se utilizaron marcadores más objetivos de grado de ancestría Amerindia, como grupos sanguíneos¹² o marcadores genéticos más sofisticados^{25,26}. El estudio de C. Navarrete y col., no evaluó marcadores más objetivos de etnicidad en los tres grupos estudiados y lamentablemente no entrega detalles y parámetros antropométricos en los diferentes grupos étnicos estudiados, dado que el objetivo fue el estudio de prevalencia de HTA.

Existen evidencias bien documentadas que las poblaciones Amerindias tienen un perfil de colesterol plasmático que difiere de poblaciones Caucásicas o Mestizas, con menores niveles de colesterol-total, colesterol-LDL y mayores niveles de colesterol-HDL^{12, 27,28}. Este perfil metabólico es consistente con un menor riesgo cardiovascular, y sus mecanismos no ha sido aclarados, pudiendo ser genéticos y/o ambientales. Por otro lado, un elegante trabajo publicado recientemente por C.A. Celis-Morales y col.²⁹, estudia en mayor profundidad el riesgo de desarrollar RI en Indígenas chilenos (Mapuches) comparado con chilenos de origen europeo. Específicamente comparan a subgrupos rurales y urbanos de estas etnias y evalúan la interacción del factor étnico y ambiental en el riesgo a presentar RI, medido por el índice de resistencia insulínica HOMA (HOMA_{IR}). Lo destacable de este trabajo, es que se confirma la significativa mayor susceptibilidad de la población Mapuche a desarrollar RI al compararla con una etnia europea chilena. A su vez, los autores demuestran por primera vez una significativa interacción etnicidad x ambiente, siendo los Mapuches especialmente susceptibles a desarrollar RI cuando modifican su ambiente de rural a urbano. Por último, este estudio muestra una significativa influencia de la etnicidad sobre el efecto de la adiposidad y actividad física sobre los valores de HOMA_{IR}, con un mayor efecto en Mapuches comparados con Europeos. Es destacable además, que en este estudio se confirma que los chilenos de etnia Mapuche no difieren de la Europea en cifras de presión arterial, lo que es consistente con el trabajo reportado aquí de C. Navarrete y col.. Por otro lado, C.A. Celis-Morales y col. entregan información adicional que evidencia que la etnia Mapuche presenta un significativo mayor grado de sobrepeso y adiposidad comparado con el grupo chileno europeo, lo que es consistente con lo

reportado por nosotros¹².

Un estudio también reciente demuestra que la etnia Mapuche es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de Síndrome Metabólico³⁰. Como es sabido, bajo el concepto de Síndrome Metabólico se incluye las variables metabólicas previamente analizadas, como perímetro de cintura, presión arterial, niveles de lípidos plasmáticos y glicemia^{31,32}. Existen diferentes definiciones consensuadas por paneles de expertos internacionales, pero todas están destinadas a identificar sujetos en mayor riesgo a desarrollar DM2 y enfermedades cardiovasculares. En suma, las evidencias disponibles indican que nuestras poblaciones originarias tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad abdominal y RI, pero tienen un perfil lipídico más favorable (protector de riesgo CV) y no presentarían una mayor susceptibilidad a desarrollar HTA. En el balance general de estas condiciones metabólicas, el pertenecer a la etnia Mapuche se asociaría a un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Sin embargo, las evidencias disponibles señalan que nuestras poblaciones originarias no presentan una especial mayor susceptibilidad a desarrollar DM2¹² y no existe suficiente información sobre la prevalencia/incidencia de enfermedades CV y mortalidad por eventos CV en nuestras poblaciones originarias, comparada con la población Mestiza o de origen europeo chilena. Carecemos también de información local que compare el riesgo a desarrollar eventos CV en nuestra población mayoritaria que es Mestiza de origen biparental (Mapuche-Español) con población Chilena de ancestro mayoritariamente Europeo. Es necesario desarrollar estudios tendientes a responder estas preguntas, dado que independiente de la existencia o no de factores de riesgo a enfermedades CV y mortalidad CV que han sido definidos para poblaciones Caucásicas, es posible imaginar que las poblaciones indígenas de América y Mestizas tengan una susceptibilidad que difiere de otras poblaciones a desarrollar los eventos CV finales (infarto al miocardio, accidentes vasculares encefálicos, etc).

Otro grupo de enfermedades prevalentes que parecen tener un perfil diferente entre poblaciones nativas Americanas y Mestizas o hispanas con ancestro Amerindio al compararlas con etnias caucásicas o negra, son algunas enfermedades hepáticas crónicas^{33,34}. Ha sido bien documentado en los últimos años, que las poblaciones hispánicas con ancestro Amerindio, tienen una mayor



susceptibilidad a desarrollar hígado graso no alcohólico (NAFL) y esteatohepatitis (NASH). A su vez, la población hispana tienen una mayor prevalencia de daño hepático por alcohol y una mayor tendencia a desarrollar fibrosis frente a una infección por virus C de hepatitis y mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Es interesante destacar que tanto la presencia de NAFL/NASH y colestiasis confieren globalmente mayor riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares

y mortalidad por enfermedades cardiovasculares³⁵⁻³⁸. De hecho, ambas enfermedades han sido consideradas como parte del síndrome metabólico. Así, dado que nuestras poblaciones indígenas e hispana con ancestro Amerindio tienen mayor riesgo a desarrollar colestiasis, NAFL/NASH, obesidad abdominal y RI, es probable que sean más susceptibles a sufrir eventos CV y mortalidad de origen CV, lo que debe ser evaluado en trabajos prospectivos y sistemáticos futuros.

Referencias:

1. NEEL JV. Health and disease in unacculturated Amerindian populations. *Ciba Found Symp* 1977;155-68.
2. CHAKRABORTY R, FERRELL RE, STERN MP, HAFFNER SM, HAZUDA HP, ROSENTHAL M. Relationship of prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus to Amerindian admixture in the Mexican Americans of San Antonio, Texas. *Genet Epidemiol* 1986;3:435-54.
3. ALARCON GS, BEASLEY TM, ROSEMAN JM, MCGWIN G, JR., FESSLER BJ, BASTIAN HM, et al. Ethnic disparities in health and disease: the need to account for ancestral admixture when estimating the genetic contribution to both (LUMINA XXVI). *Lupus* 2005;14:867-8.
4. MOLOKHIA M, MCKEIGUE P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. *Arthritis Res* 2000;2:115-25.
5. TSENG M, WILLIAMS RC, MAURER KR, SCHANFIELD MS, KNOWLER WC, EVERHART JE. Genetic admixture and gallbladder disease in Mexican Americans. *Am J Phys Anthropol* 1998;106:361-71.
6. HANIS CL, CHAKRABORTY R, FERRELL RE, SCHULL WJ. Individual admixture estimates: disease associations and individual risk of diabetes and gallbladder disease among Mexican-Americans in Starr County, Texas. *Am J Phys Anthropol* 1986;70:433-41.
7. REICH D, PATTERSON N, CAMPBELL D, TANDON A, MAZIERES S, RAY N, et al. Reconstructing Native American population history. (2012) *Nature* advance online publication: doi: 10.1038/nature11258
8. DENNY CH, HOLTZMAN D, GOINS RT, CROFT JB. Disparities in chronic disease risk factors and health status between American Indian/Alaska Native and White elders: findings from a telephone survey, 2001 and 2002. *Am J Public Health* 2005;95:825-7.
9. JARVIS JN, CLELAND SY. Rheumatic disease in Native American children: opportunities and challenge. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:471-6.
10. SEWELL JL, MALASKY BR, GEDNEY CL, GERBER TM, BRODY EA, PACHECO EA, et al. The increasing incidence of coronary artery disease and cardiovascular risk factors among a Southwest Native American tribe: the White Mountain Apache Heart Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1368-72.
11. REEVES MJ, REMINGTON PL, NASHOLD R, PETE J. Chronic disease mortality among Wisconsin Native American Indians, 1984-1993. *Wis Med J* 1997;96:27-32.
12. MIQUEL JF, COVARRUBIAS C, VILLAROEL L, MINGRONE G, GRECO AV, PUGLIELLI L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998;115:937-46.
13. NERVI F, MIQUEL JF, MARSHALL G. The Amerindian epidemics of cholesterol gallstones: the North and South connection. *Hepatology* 2003;37:947-8.
14. DUGGIRALA R, MITCHELL BD, BLANGERO J, STERN MP. Genetic determinants of variation in gallbladder disease in the Mexican-American population. *Genet Epidemiol* 1999;16:191-204.
15. PUPPALA S, DODD GD, FOWLER S, ARYA R, SCHNEIDER J, FAROOK VS, et al. A genomewide search finds major susceptibility loci for gallbladder disease on chromosome 1 in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 2006;78:377-92.
16. LAMMERT F, SAUERBRUCH T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:423-33.
17. AMIGO L, ZANLUNGO S, MENDOZA H, MIQUEL JF, NERVI F. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:241-6.
18. MAURER KR, EVERHART JE, KNOWLER WC, SHAWKER TH, ROTH HP. Risk factors for gallstone disease in the Hispanic populations of the United States. *Am J Epidemiol* 1990;131:836-44.
19. DIEHL AK, STERN MP. Special health problems of Mexican-



- Americans: obesity, gallbladder disease, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Adv Intern Med* 1989;34:73-96.
20. GRUNDY SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine* 2000;13:155-65.
 21. DESPRES JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006;29:77-82.
 22. TSAI CJ, LEITZMANN MF, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:38-44.
 23. CAREY MC, PAIGEN B. Epidemiology of the American Indians' burden and its likely genetic origins. *Hepatology* 2002;36:781-91.
 24. HAFFNER SM, DIEHL AK, STERN MP, HAZUDA HP. Central adiposity and gallbladder disease in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1989;129:587-95.
 25. MCKEIGUE PM. Mapping genes that underlie ethnic differences in disease risk: methods for detecting linkage in admixed populations, by conditioning on parental admixture. *Am J Hum Genet* 1998;63:241-51.
 26. MITCHELL BD, WILLIAMS-BLANGERO S, CHAKRABORTY R, VALDEZ R, HAZUDA HP, HAFFNER SM, et al. A comparison of three methods for assessing Amerindian admixture in Mexican Americans. *Ethn Dis* 1993;3:22-31.
 27. STOCKINS B, LARENAS G, CHARLES M, STANDEN D, ESPINOZA O, ILLESCA M, et al. [Serum lipids and blood pressure levels in the +Mapuche population living in the Chilean region of Araucanía]. *Rev Med Chil* 1998;126:1291-9.
 28. KRAWCZYK M, LUTJOHANN D, SCHIRIN-SOKHAN R, VILLARROEL L, NERVI F, PIMENTEL F, et al. Phytosterol and cholesterol precursor levels indicate increased cholesterol excretion and biosynthesis in gallstone disease. *Hepatology* 2012;55:1507-17.
 29. CELIS-MORALES CA, PEREZ-BRAVO F, IBANES L, SANZANAR, HORMAZABALE, ULLOAN, et al. Insulin resistance in Chileans of European and indigenous descent: evidence for an ethnicity x environment interaction. *PLoS One*;6:e24690.
 30. PHILCO LP, SERON SP, MUÑOZ NS, NAVIA BP, LANAS ZF. [Risk factors for metabolic syndrome in a case control study in Temuco, Chile]. *Rev Med Chil*;140:334-9.
 31. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
 32. [A worldwide consensus definition for the metabolic syndrome]. *Rev Panam Salud Publica* 2005;18:451-4.
 33. CARRION AF, GHANTA R, CARRASQUILLO O, MARTIN P. Chronic liver disease in the Hispanic population of the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*;9:834-41; quiz e109-10.
 34. PEREZ A, ANZALDUA M, MCCORMICK J, FISHERHOCH S. High frequency of chronic end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma in a Hispanic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:289-95.
 35. MCKIMMIE RL, DANIEL KR, CARR JJ, BOWDEN DW, FREDMAN BI, REGISTER TC, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3029-35.
 36. GOESSLING W, MASSARO JM, VASAN RS, D'AGOSTINO RB, SR., ELLISON RC, FOX CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008;135:1935-44, 1944 e1.
 37. TARGHER G, ARCARO G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:235-40.
 38. VILLANOVA N, MOSCATIELLO S, RAMILLI S, BUGIANESI E, MAGALOTTI D, VANNI E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-80.



¿Cuál es el riesgo cardiovascular del adulto asintomático?

Tomás Romero.

Recibido el 10 de mayo 2012 / Aceptado el 2 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 134 - 141

Introducción:

Esta pregunta, que desde sus comienzos (1947, 1948) fue central en los estudios de los Siete Países y Framingham^{1,2}, implica, además de un gran interés epidemiológico, la búsqueda de una respuesta a un problema no resuelto en la prevención cardiovascular: La enfermedad coronaria determina aproximadamente el 80% de los casos de muerte súbita en adultos y en la mayoría de ellos es su primera y última

manifestación clínica³..

Los “factores de riesgo” cardiovascular, identificados progresivamente a partir de esos estudios y que permitieron desarrollar el concepto de que los cambios en el estilo de vida son primordiales en el control del riesgo cardiovascular, se han organizado en tablas predictivas de un evento coronario intentando no sólo responder a esa interrogante, sino promover estrategias terapéuticas de prevención primaria y secundaria.

Clasificación del Riesgo: Aportes y Limitaciones.

Las estimaciones originales del riesgo cardiovascular en el estudio Framingham (una cohorte en sus comienzos casi exclusivamente blanca y de origen anglo-sajón) han sido adaptadas con posterioridad en diferentes regiones del mundo, a grupos raciales-étnicos diferentes y en relación al género, con la introducción de variantes reflejando esas diferencias pero esencialmente usando los mismos conceptos o agregando otros factores de riesgo (Sociedad Europea de Cardiología- SCORE, REGICOR, ACRS, score de Reynolds, entre otras)^{4,5,6,7,8,9}

El riesgo de sufrir un evento coronario al cabo de 10 años basado en las escalas Framingham y revisadas el año 2004 por el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP-III), fue clasificado en cuatro categorías: riesgo bajo, intermedio, intermedio alto y alto (<5%, 6-10%, 11-20%, >20%, respectivamente). Aunque estos niveles de riesgo son estimaciones aproximadas, con un grado de precisión predictiva no mayor de 75%, el seguimiento de la cohorte Framingham por más de 60 años, y posteriormente de otras, ha validado su uso generalizado en la práctica médica^{5,7,8,9,10}. La gran virtud del uso de las Tablas Framingham, y de sus modifi-

Correspondencia:

Tomás Romero.
Clinical Profesor School of Medicine
University of California
San Diego USA
Email: tromero560@aol.com



caciones posteriores es que están basadas en factores de riesgo de detección fácil y de bajo costo permitiendo un enfoque práctico de la estrategia terapéutica.

Sin embargo, críticas han surgido a la predicción del riesgo a 10 años en circunstancias que el riesgo de un evento cardiovascular se magnifica a más largo plazo (riesgo de por vida, "lifetime risk"). En un individuo de 55 años clasificado como de riesgo bajo a 10 años (<5%, cuando presenta un factor de riesgo convencional aislado, como por ejemplo, presión arterial de 145/85 mm/Hg), el riesgo a los 85 años, ajustado por todos los factores competitivos no cardiovasculares es >20%, sin el agregado de nuevos factores de riesgo, salvo el aumento de la edad¹¹.

En el uso de estas clasificaciones del riesgo hay varios aspectos a considerar.

1) El primero es decidir quienes deben ser tratados.

Si bien existen suficientes evidencias de que en los pacientes con eventos coronarios previos, o riesgo equivalente alto (2 o más factores de riesgo, presencia de diabetes mellitus, enfermedad vascular encefálica o periférica, insuficiencia renal) el manejo agresivo de los factores de riesgo tradicionales es beneficioso y costo-efectivo, no es claro en qué medida lo es a nivel poblacional de individuos asintomáticos en las categorías de riesgo bajo o intermedio bajo (5,6,8,9,10). La interrogante de si en realidad es el riesgo de por vida ("lifetime risk") el criterio que debiera primar en esta decisión no está aún resuelta¹¹. Aun más, el riesgo residual de un evento cardiovascular en aquellos sometidos a tratamientos de los factores de riesgo, que en las mejores series permanece en el rango de un 55 a 60%^{12,13} no solo plantea la necesidad de ampliar las opciones terapéuticas sino que también de identificar mejor el riesgo con métodos auxiliares. Esta decisión que el médico debe tomar en la evaluación de cada individuo en la práctica diaria deberá basarse a menudo en evidencias todavía no suficientemente consolidadas.

2) En segundo lugar, aunque la proporción de eventos coronarios es mayor en los individuos clasificados como de alto riesgo que en los de riesgo menor, estos ocurren en mayor número (aunque en una menor proporción que en los de alto riesgo) en la más amplia población de individuos con riesgo bajo o intermedio³.

3) Por lo tanto cabe preguntarse: ¿qué métodos adicionales a las tablas basadas en los factores de riesgo tradicionales pueden mejorar la predicción del riesgo y ayudar en la decisión de iniciar tratamientos en los individuos clasificados como de riesgo intermedio o

bajo?

Reclasificación del Riesgo.

Intentos de "reclasificar" el riesgo tradicional con el aporte de nuevas técnicas (no invasivas) de detección ("screening") han adquirido especial interés en los últimos 10 años. Estas técnicas en general, incluyen el uso de biomarcadores (en especial marcadores inflamatorios), genéticos, de imágenes, y técnicas de evaluación de la función endotelial y vascular periférica. Su propósito es ponderar la carga inflamatoria-arteriosclerótica subclínica del sistema vascular.

En esta revisión nos referiremos brevemente a los marcadores inflamatorios y genéticos, para discutir más en detalle la contribución de las técnicas de imágenes, y de la función endotelial y vascular periférica.

Marcadores inflamatorios.

El estudio Júpiter¹⁴ que incluyó a 17.802 individuos asintomáticos con un colesterol LDL normal (<130 mg/ml), demostró que la proteína C-reactiva ultra sensible (hs-CRP) tiene un poder predictivo independiente de eventos cardiovasculares. En individuos con un nivel de hs-CRP alto (>2 mg/L) el riesgo de infarto no fatal, accidente vascular cerebral y mortalidad aumentaba, y la reducción de la hs-CRP con rosuvastatina reducía ese riesgo en 47%, efecto que era aun mayor si se consideraba su efecto en reducir el colesterol LDL. Aunque el diseño del estudio Júpiter ha sido criticado por algunos (los pacientes fueron randomizados en base al valor del colesterol LDL y no al valor del biomarcador, el hs-CRP),¹⁵ este poder predictivo ha sido comprobado con estudios adicionales y hoy en día se ha incorporado al score de Reynolds, de uso habitual en muchos centros. Sin embargo, la reclasificación lograda usando el hs-CRP no ha sido muy alentadora. Para citar solo algunos estudios, en el estudio ARIC (Riesgo de Aterosclerosis en la Comunidad) que incluyó 13.145 individuos asintomáticos seguidos por 15.1 años, los autores compararon el área bajo la curva ROC del riesgo de eventos coronarios basado en un score similar al Framingham (score ACRS), con el área calculada agregando los valores del hs-CRP, sin que ocurrieran cambios significativos (valor cercano a 0.8 en ambos)¹⁰. En el WHS (Women Health Study) el agregado de la hs-CRP permitió reclasificar al 16% de las mujeres con riesgo intermedio a un nivel de riesgo menor y solo un 4% subieron a un riesgo alto, único cambio que con mayor probabilidad influiría en un manejo terapéutico diferente en aquellas que no estaban aún bajo tratamiento.¹³

Otros biomarcadores circulantes continúan siendo

propuestos e investigados pero no han encontrado aún un lugar permanente en las tablas predictivas de uso clínico (interleukinas 6, 10 y 18, liganda soluble CD40, P- y E-selectina, NT-proBNP, fibrinogen, cistatina C, Lp-PLA2, MR-proADM, MR-proANP) ¹⁵.

Marcadores genéticos.

Aquí nos limitaremos a citar un comentario de una reciente extensa revisión sobre el tema: “El sorprendente número de nuevos locus genéticos asociados a los factores de riesgo cardiovascular, expresiones subclínicas y mórbidas han aportado una aproximación a las posibles vías causales de la enfermedad. Sin embargo, la aplicación de estos hallazgos en la actualidad a la predicción, prevención y tratamiento de la enfermedad es prematura y necesita una importante cantidad de investigación adicional”. ¹⁶

Marcadores de Imágenes.

Nos referiremos en más detalle solo a dos técnicas no invasivas de marcadores de imágenes que se utilizan con mayor frecuencia en la actualidad. Estas son el Score de Calcio Coronario y el grosor de la capa Intima-Media Carotídea (GIM). A diferencia de los biomarcadores inflamatorios y genéticos, que pueden estar simplemente prediciendo un proceso arteriosclerótico aún no establecido, estas técnicas de imagen pesquian evidencias ya existentes de este proceso, pero sin aportar información acerca de características relacionadas a la vulnerabilidad de la placa ateromatosa (grosor de la capa fibrosa, carga lipídico, lumen pequeño, etc) que hoy son investigados por otras técnicas de uso más limitado (MRI, Angiografía CT Coronaria).

Score de Calcio Coronario.

Este se obtiene a través de técnicas de Tomografía Computarizada (TC). EBCT ha sido empleada en la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha. Utiliza un haz de electrones movilizados mediante un campo magnético hacia anillos de tungsteno distribuidos alrededor del tórax, generando rayos X. Esta técnica permite adquirir un gran número de imágenes en un período relativamente corto. Sus resultados comparados con una técnica diferente y más reciente que utiliza rotación mecánica del tubo de rayos X (TC con Detectores Múltiples, MDCT) son muy similares y reproducibles ^{17,18}. El empleo de estas técnicas es relativamente independiente de la habilidad del operador aunque expone a radiación ionizante. Agatston correlacionó los hallazgos de depósitos de calcio por TC con mediciones del volumen de las placas de ateroma coronario en material de autopsia proponiendo un score que es el que se usa en la actualidad ¹⁹. Estudios adicionales de autopsias han mostrado que el volumen total de placas

de ateroma coronario tiene una relación de 5:1 con el volumen de placas calcificadas ²⁰. Esto implica que hay un número importante de placas de ateroma coronario que no son detectadas por la TC. No sorprende por lo tanto la gran cantidad de estudios que demuestran que un score elevado de calcio coronario se correlaciona con un mayor número de eventos coronarios, y en contraste, que la ausencia de calcio detectable (score 0) implica pocas probabilidades de que ocurran. Algunos autores han encontrado que un score sobre 0 y menor de 100 duplica el riesgo y sobre 100 lo cuadruplica ²¹. De acuerdo a otros, el score de calcio coronario no solo se correlaciona con el número y severidad de los factores de riesgo convencionales, sino que además es un marcador independiente del riesgo ^{22,23,24,25,26}. Sin embargo, la ausencia de calcio coronario demostrable (score 0) no descarta la presencia de placas de ateroma obstructivas, como lo han señalado el estudio CONFIRM, que incluyó 10.037 pacientes sintomáticos ²⁷ y el estudio MESA (Estudio Multiétnico de la Arteriosclerosis), en el que el 18% de pacientes con obstrucciones coronarias > de 50% presentaron un score de calcio 0 ²⁸.

¿En qué medida el score de calcio coronario permite reclasificar el riesgo basado en los factores tradicionales?

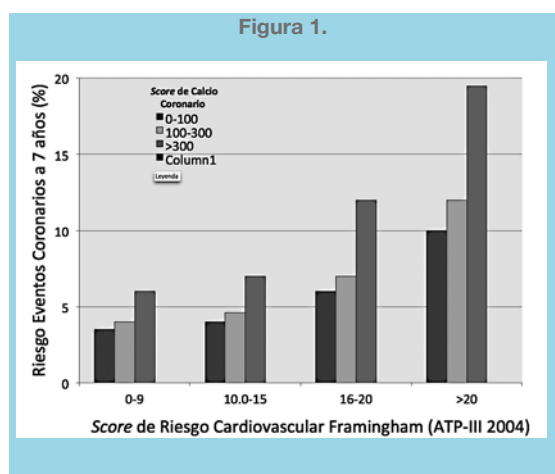
Quizás la más sólida evidencia proviene del estudio MESA, que incluyó a 6.698 individuos asintomáticos seguidos por un promedio de 3.8 años y en los que el riesgo intermedio según las tablas de Framingham fue reclasificado en el 54% de los individuos, y el 16% a un riesgo alto. En este mismo estudio, el riesgo de un evento coronario aumentó de 0.77 a 0.81 (usando el área debajo de la curva ROC) agregando el score de calcio coronario al riesgo basado en el score Framingham ²⁸. No hubo diferencias entre los diferentes grupos étnicos incluidos en el estudio (Blancos, Hispánicos, Negros, Asiáticos). Hallazgos similares fueron comunicados por el estudio Rotterdam ²⁵.

¿Qué criterio debe guiar el uso del score de calcio coronario en el “screening” del individuo asintomático?

En individuos clasificados como de bajo riesgo de acuerdo a la revisión 2004 del ATP III la presencia de calcio coronario aumenta el riesgo de un evento coronario futuro, pero todavía éste sigue siendo muy bajo, menor de 7%, incluso en aquellos con alto score (>300) (Fig 1) ²¹. Por el contrario, en individuos con alto riesgo convencional Framingham (ATP-III > 20) el score de calcio coronario no parece alterar significativamente la predicción de un evento. Por lo tanto, considerando el manejo terapéutico el score de calcio coronario no



contribuye suficientemente al aporte del riesgo ATP-III en individuos de bajo o alto riesgo^{18,29}. Un grupo en el que esta técnica pudiera contribuir en el manejo clínico es en el de riesgo intermedio: un score de calcio < 300 los desplazaría a un nivel de riesgo bajo, y por el contrario un score > 300 sugiere un riesgo mayor y por lo tanto un manejo más agresivo de los factores de riesgo (Fig 1). En las mujeres, que tienden a tener una clasificación del riesgo más atenuado de acuerdo a las tablas de Framingham (ATP-III), un score de calcio elevado podría ser aun más efectivo en identificar el verdadero riesgo que presentan³⁰.



El score de Ca++ coronario alto (>300) no cambia significativamente el riesgo de eventos coronarios (infarto fatal o no fatal) a 7 años en aquellos con un riesgo Framingham bajo+ intermedio-bajo (0-15 %) o alto (>20%) pero si modifica claramente el riesgo de aquellos con un riesgo intermedio-alto (16-20%).

Adaptada de Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.

Grosor de la capa Intima-Media Carotídea

El fundamento de medir mediante técnicas de ultrasonido el grosor de la capa íntima-media carotídea como indicador del riesgo cardiovascular, en especial coronario y vascular encefálico, es que la arteriosclerosis es un proceso difuso y afecta en mayor o menor grado todo el árbol arterial. Sin embargo, su distribución cuantitativa es muy diferente según el territorio vascular. Por ejemplo, es casi inexistente en las arterias braquiales y un estudio en material de autopsia ha encontrado una distribución en proporción de 5:1 entre los troncos carotídeos comunes y arterias coronarias, y de 3:1 entre los troncos carotídeos comunes y las arterias femorales³¹.

Los segmentos carotídeos habitualmente interrogados son la carótida común y la carótida interna proximal. La presencia de placa en los segmentos explorados es de mayor importancia predictiva y, generalmente, se define cuando el grosor íntima-media (GIM) de un determinado segmento es >1.5 mm. Es una técnica de relativo bajo costo, pero con alta dependencia de la habilidad del operador.

En varios estudios se ha encontrado una correlación positiva (aunque débil, coeficientes entre 0.3 y 0.4) entre el GIM y la cuantía de la enfermedad coronaria³². Otros estudios han comunicado una correlación significativa entre la severidad de la enfermedad coronaria evaluada por cintigrafía nuclear³³ o medición de la reserva de flujo coronario³⁴ y la cuantía del GIM.

En un estudio reciente del grupo Framingham que incluyó 2.965 de los descendientes de la cohorte original seguidos por un promedio de 7.2 años, 296 participantes tuvieron un evento cardiovascular (infarto fatal o no, angina, accidente vascular encefálico, insuficiencia arterial periférica, insuficiencia cardíaca). La predicción de estos eventos de acuerdo al score Framingham usando el área debajo de la curva ROC fue de 0.748. La predicción del riesgo agregando el GIM del tronco carotídeo no modificó el valor del área debajo de la curva ROC del score Framingham, pero el GIM de la carótida interna y más claramente la presencia de placa, elevaron el valor del área a 0.762. Sin embargo, la reclasificación del riesgo usando el índice neto de reclasificación (que calcula el ajuste global del riesgo considerando tanto los cambios hacia arriba como hacia abajo del riesgo) de todos los casos ocurrió solo en el 7.3%³⁵. En el estudio ARIC, ya mencionado anteriormente, se analizó el cambio del área bajo la curva ROC del riesgo de eventos coronarios de acuerdo a una variante del score Framingham (ACRS) con el agregado del GIM medido en tres segmentos en ambas carótidas más la presencia de placa. El área para el score ACRS aislado fue 0.742 y 0.755 en el grupo total estudiado agregando las mediciones del GIM y presencia de placa. Un total de 23% individuos fueron reclasificados de esta manera con un índice neto de reclasificación de 9.9%.⁹

En la actualidad el uso más frecuente del GIM es como herramienta de investigación clínica (por ejemplo, efecto de fármacos en la regresión de placas de aterosclerosis) y menos como técnica de evaluación del riesgo cardiovascular de individuos asintomáticos.

Técnicas de evaluación de la Función endotelial

El endotelio vascular cumple funciones múltiples en la homeostasis de la circulación, y su disfunción crea condiciones favorables al desarrollo al proceso de

aterotrombosis (expresión de moléculas de adhesión, liberación de citocinas que atraen monocitos y otros factores ligados al proceso inflamatorio endovascular, y compromiso de la capacidad vasodilatadora por la inactivación del óxido nítrico, NO). Es precisamente la reducción de la función vasodilatadora un indicador sensible y temprano de la disfunción endotelial y puede ser explorada mediante ultrasonido de la arteria braquial³⁶

La técnica habitual consiste en medir empleando un transductor de ultrasonido de alta resolución (10 MHz) el diámetro endovascular de la arteria braquial (UB) antes y después de un período de oclusión de 5 minutos con un brazalete de presión colocado por encima del pliegue antecubital inflado sobre el valor de la presión sistólica. Esta técnica, aunque de bajo costo, es altamente operador dependiente. La respuesta vasodilatadora de flujo (hiperhémica) al liberar la presión del brazalete es un indicador de la integridad de la función endotelial. Una técnica nuclear alternativa usando Technetium Tc-99 e imágenes de la arteria braquial capturadas con SPECT post-oclusión y en reposo ha sido también utilizada^{36,37,38}.

Un estudio que incluyó 94 individuos (43 mujeres) sin historia de enfermedad coronaria previa referidos a un test de esfuerzo con estudio nuclear de perfusión miocárdica investigó la relación entre la cuantía de la vasodilatación medida por UB y la presencia de enfermedad coronaria (test de esfuerzo con perfusión nuclear positiva para infarto o isquemia). Una respuesta dilatadora superior al 10% del diámetro basal fue altamente predictiva de ausencia de enfermedad coronaria y si era inferior al 10%, predictiva de enfermedad. Las posibilidades de presentar enfermedad coronaria aumentaban (OR 1.32) con cada unidad porcentual de reducción de la vasodilatación. La capacidad predictiva de la respuesta vasodilatadora fue, además, confirmada con un valor del área bajo la curva ROC de 0.75³⁸.

Otro estudio que incluyó a 2.792 individuos entre 72 y 97 años, la mayoría sin manifestaciones clínicas de arteriosclerosis, seguidos en el Estudio de Salud Cardiovascular (Cardiovascular Health Study) por 5 años y en los que se midió al comienzo del seguimiento la respuesta vasodilatadora mostró un valor predictivo modesto de eventos cardiovasculares usando el área debajo de la curva ROC agregando solo un 1% al modelo convencional de factores de riesgo³⁹.

Técnicas de evaluación de la Circulación Periférica

La presencia de enfermedad vascular periférica con frecuencia no es reconocida, probablemente, porque menos del 20% de los pacientes presentan síntomas

típicos de claudicación intermitente. Su diagnóstico es importante ya que se asocia a un riesgo muy alto (alrededor del 5-7% por año) de infarto del miocardio, accidente vascular encefálico o muerte por causa cardiovascular^{40,41}.

Nos referiremos a dos técnicas que en la actualidad se utilizan en la pesquisa de la enfermedad vascular periférica.

Índice Tobillo-Braquial

Se obtiene inflando brazaletes de presión colocados en ambas extremidades superiores e inferiores (en el antebrazo sobre el pliegue del codo y en la pierna por debajo de la rodilla) inflándolos por encima de la presión sistólica y registrando la primera lectura de presión obtenida al desinflar el brazalete (idealmente usando un sensor doppler sobre las arterias radial, dorsal pedía y tibial posterior, descartando el valor más bajo en estas dos últimas). El índice tobillo-braquial (ITB) se obtiene dividiendo la presión registrada en la arteria dorsal pedía o tibial posterior por la de la arteria radial. Un valor < 0.95 es indicativo de enfermedad vascular periférica^{40,41}. Un problema importante con el uso de esta técnica es la variabilidad de las mediciones entre diferentes observadores y centros lo que ha llevado a sugerir métodos automáticos de medición.⁴²

Un meta-análisis que incluyó 48.294 individuos (51.7% hombres) no seleccionados de la población general seguidos por 10 años mostró una mortalidad en los hombres de 18.7% cuando el ITB era bajo (<0.95) y de 4.4% cuando era normal. En las mujeres la mortalidad fue menor en ambos grupos (12.6 y 4.1%, respectivamente). El riesgo de mortalidad fue 4 veces mayor cuando el ITB era < de 0.95 (OR 4.2). Cuando se ajustó por el score de Framingham, el riesgo se mantuvo elevado (OR 2.9 en los hombres y 3.0 en las mujeres). Se determinó que un ITB inferior a 0.95 se asociaba al doble de mortalidad cardiovascular y de infarto del miocardio de lo que correspondería si solo se consideraba el score de Framingham. La inclusión del ITB en la estratificación del riesgo cardiovascular de acuerdo a los autores resultaría en una reclasificación del riesgo Framingham (ATP-III) en el 19% de los hombres y 36% de las mujeres⁴³.

Diversos estudios de prevalencia en la población general adulta en los EEUU y en Europa indican que alrededor del 5-7% de los mayores de 40 años presentan enfermedad vascular periférica (ITB <0.95) y que menos del 20% de ellos presentan sintomatología típica^{43,44,45,46}. El alto riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a la enfermedad vascular periférica y su presentación frecuentemente atípica representan por lo



tanto un desafío importante al clínico por la doble necesidad de un diagnóstico oportuno y un tratamiento agresivo de los factores de riesgo comúnmente asociados.

Rigidez Arterial

Aunque el interés en la rigidez y elasticidad del sistema vascular es muy antiguo con referencias que datan desde 1808 (Young) y 1840 (Poiseuille)⁴⁷ en los últimos 10-15 años una creciente cantidad de información ha sido publicada indicando que la rigidez arterial, medida a través de diversos métodos (el más frecuentemente utilizado es la velocidad de transmisión del pulso arterial carótida-femoral) es un indicador del riesgo cardiovascular y de mortalidad ya que refleja el grado y la difusión del proceso arteriosclerótico en el territorio vascular arterial. Otros métodos como el análisis de la onda de pulso arterial central (tonometría) y el índice de aumento de la onda de pulso (AIX) (que mide el aumento de la presión sistólica que sigue al retorno rápido de la onda de pulso precedente debido a la rigidez arterial) también han sido utilizados⁴⁶. Un estudio de meta-análisis que incluyó 17 estudios longitudinales con un total de 15.777 individuos seguidos por un promedio de 7.7 años y sometidos a un registro de la velocidad de la onda de pulso carotídea-femoral demostró un riesgo (OR) de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad de toda causa de 2.26, 2.02 y 1.90, respectivamente, cuando la velocidad era alta. Un aumento de la velocidad de 1 m/sec implicaba un aumento del 14, 15 y 15%, respectivamente, de aquellos eventos. El riesgo era significativamente mayor en los individuos que tenían, además, un riesgo alto por fac-

tores convencionales⁴⁸. Sin embargo, el uso de estas técnicas en la predicción del riesgo cardiovascular del individuo asintomático aún permanece en una etapa de desarrollo e investigación clínica.

Conclusiones

La estimación y el manejo del riesgo cardiovascular del adulto asintomático continúa basándose en la pesquisa de los factores de riesgo tradicionales, a través de la evaluación clínica individual con la ayuda de tablas ajustadas a las características regionales, étnicas y de género del individuo. Las tablas que en la actualidad evalúan el riesgo a 10 años se irán modificando en el futuro en la medida que se agreguen nuevos factores de riesgo y probablemente extendiendo los plazos en que los desenlaces cardiovasculares se midan (“riesgo de por vida”, “life time risk”), cambios que modificarán las clasificaciones del riesgo y por lo tanto las indicaciones de tratamientos específicos. El incremento de la capacidad predictiva del riesgo cardiovascular individual mediante la mayoría de las técnicas discutidas, parece estar suficientemente documentada, particularmente el score de calcio coronario en adultos con un riesgo Framingham intermedio (en especial en mujeres), y el grosor de la intima-media carotídea pero el valor práctico (influencia en el manejo terapéutico, costo efectividad) de muchas de ellas es aún incierto. Finalmente, como métodos de detección del riesgo cardiovascular a nivel poblacional de individuos asintomáticos su uso no está aún justificado.

Referencias:

1. DAWBER TR, KANNEL WB, REVOTSKIE N, STOKES JI, KAGAN A, GORDON T. Some factors associated with the development of coronary heart disease. Six years' follow-up experience in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1959; 49:1349-1356
2. KEYS A, ARAVANIS C, BLACKBURN HW, VAN BUCHEM FS, BUZINA R, DJORDJEVIĆ BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl*. 1966;460:1-392.
3. ZIPES DP, WELLENS HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98: 2334-2351.
4. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHAITZ H, KANNEL WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847
5. D'AGOSTINO RB, GRUNDY S, SULLIVAN LM, WILSON P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
6. HAQ IU, RAMSAY LE, YEO WW, JACKSON PR, WALLIS EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-6



7. CONROYA RM, PYORALA K, FITZGERALD AP, SANS S, MENOTTI A, DE BACKER G, et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24: 987–1003
8. MARRUGAT J, SOLANAS P, D' AGOSTINO R, SULLIVAN L, ORDOVÁS J, CORDÓN F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 253-61
9. NAMBI V, CHAMBLESS L, FOLSOM AR, HE M, HU Y, MOSLEY T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55:1600-1607
10. FOLSOM AR, CHAMBLESS LE, BALLANTYNE CM, CORESH J, HEISS G, WU KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1368–1373.
11. BERRY JD, DYER A, CAI X, GARSIDE DB, NING H, THOMAS A, et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
12. WILSON PWF, PENCINA M, JACQUES P, SELHUB J, D'AGOSTINO RB, O'DONNELL CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1: 92–97.
13. COOK NR, BURING JE, RIDKER PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145:21–29.
14. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FAH, GENEST J, GOTTO AM, KASTELEIN JP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
15. WANG TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2011;123:551-565
16. O'DONNELL CJ, NABEL EG. Genomics of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2098-109.
17. BOYER, A. Advanced body scan on Newports's EBT. Coronary calcium scoring guide <http://www.newportbodyscan.com/GuidetoCoronaryCalciumScoring.htm> Modified: 2004- November 3, consulted 3/25/2012
18. BONOW RO. Should coronary calcium screening be used in cardiovascular prevention strategies? *N Engl J Med* 2009;361:990-7.
19. AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER H, ZUSMER NR, VIAMONTE M JR, DETRANO R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
20. RUMBERGER JA, SIMONS DB, FITZPATRICK LA, SHEEDY PF, SCHWARTZ RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-62.
21. GREENLAND P, LABREE L, AZEN SP, DOHERTY TM, DETRANO RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
22. WONG ND, HSU JC, DETRANO RC, DIAMOND G, EISENBERG H, GARDIN JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495-8.
23. SHAREGHI S, AHMADI N, YOUNG E, GOPAL A, LIU ST, BUDOFF MJ. Prognostic significance of zero calcium scores on cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2007;1:155-9.
24. NASIR K, SHAW LJ, LIU ST, WEINSTEIN SR, MOSLER TR, FLORES PR, et al. Ethnic differences in the prognostic value of coronary artery calcification for all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:953- 60.
25. ELIAS-SMALE SE, PROENCA RV, KOLLER MT, KAVOUSI M, VAN ROOIJ FJ, HUNINK MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1407-14.
26. KONDOS GT, HOFF JA, SEVRUKOV A, DAVIGLUS ML, GARSIDE DB, DEVRIES SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107:2571-6.
27. VILLINES TC, HULTEN EA, SHAW LJ, GOYAL M, DUNNING A, ACHENBACH S, et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography. Results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533-2540.
28. MCCLELLAND RL, CHUNG H, DETRANO R, POST W, KRONMAL RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006; 113:30-7
29. GRAYBURN, PA. Interpreting the Coronary Artery Calcium Score. *NEJM* 2012; 366: 294-96
30. LAKOSKI SG, GREENLAND P, WONG ND, SCHREINER PJ, HERRINGTON DM, KRONMAL RA et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2007; 167:2437-42.



31. PASTERKAMP G, SCHONEVELD AH, HILLEN B, BANGAJD, HAUDENSCHILD CC, BORST CI. Plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis* 1998; 137:205-210.
32. BOTS ML, BALDASARRE D, SIMON A, DE GOOT E, O'LEARY DH, RILEY W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *European Heart Journal* 2007; 28: 398-406.
33. HALLERSTAM S, LARSSON PT, ZUBER E, ROSFORS S. Carotid atherosclerosis is correlated with extent and severity of coronary artery disease evaluated by myocardial perfusion scintigraphy. *Angiology* 2004; 55: 281-288.
34. SONODA M, YONEKURA K, YOKOYAMA I, TAKENAKA K, NAGAI R, AOYAGI T. Common carotid intima-media thickness is correlated with myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: a useful non-invasive indicator of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 93: 131-136.
35. POLAK JF, PENCINA MJ, PENCINA KJ, O'DONNELL CJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2011; 365: 213-21.
36. VERMA S, BUCHANAN MR, ANDERSON TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
37. BREVETTI G, SILVESTRO A, SCHIANO V, CHIARIELLO M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003;108:2093-2098.
38. KUVIN JT, PATELAR , SLINEY KA, PANDIAN NG, RAND WM, UDELSON JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am. Coll. Cardiol.* 2001;38;1843-1849.
39. YEBOAH J, CROUSE JR, HSU F-C, BURKE GL, HERRINGTON DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115: 2390-2397.
40. WHITE CH. Intermittent Claudication. *N Engl J Med* 2007;356:1241-50.
41. GOLOMB BA, DANG TT, CRIQUI MH. Peripheral artery disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-99.
42. VIERRON E, HALIMI JM, TICHET J, BALKAU B, COGNEAU J, GIRAUDEAU B; DESIR Study Group. Center effect on ankle-brachial index measurement when using the reference method (Doppler and manometer): results from a large cohort study. *Am J Hypertens* 2009;22:718-22.
43. FOWKES FGR, MURRAY GD, BUTCHER I, HEALD CL, LEE RJ (coordinating center). Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. A Meta-analysis *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
44. ALLISON MA, HO E, DENENBERG JO. Ethnic-specific prevalence of peripheral artery disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007;32:328-33.
45. CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNOR E, KLAUBER MR, GABRIEL S, GOODMAN D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;75:10-515.
46. WASSEL CL, LOOMBA R, HIX J, ALLISON MA, DENENBERG JO, CRIQUI MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: The San Diego Population Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58;1386-1392
47. LAURENT S, COCKCROFT J, VAN BORTEL L, BOUTOUYRIE P, GIANNATTASIO C, HAYOZ D, et al, on behalf of the European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *European Heart Journal* 2006; 27:2588-2605
48. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318-1327



Aterosclerosis en la mujer: factores de riesgo y prevención

Sonia Kunstmann¹ ; Renatta de Grazia³ ; Daniela Gainza²

1) Cardiólogo, Clínica Las Condes

2) Médico, Facultad Medicina Universidad de los Andes

3) Interna de Medicina, Facultad Medicina Pontificia Universidad Católica

Recibido el 5 de junio 2012 / Aceptado el 4 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 142- 147

Atherosclerosis in women: risk factors and its prevention

Heart Disease is the leading cause of death among women in Chile. It appears at younger ages than most people think and the risk increases during aging.

Although mortality has declined in men in recent years, women have increased. Cardiovascular risk factors, including menopause, are critical in atherogenesis, and explained 90% of heart attacks in women, and greater morbimortality.

Cardiovascular risk factors, differently affect men and women. In turn, mortality from cardiovascular disease increases with the number of risk factors, which increase after menopause, especially obesity, hyper-

tension and dyslipidemia, which could be associated with metabolic factors mediated by hormonal changes. Framingham tables underestimate the risk of women classified as 90% of women at low risk and very few at high risk before age 70. The recommendations are appropriate management of cardiovascular risk factors to prevent atherosclerosis, with a thorough individual risk assessment to identify women at risk. Hormone replacement therapy is not indicated as cardiovascular prevention.

Key words: Women, Cardiovascular prevention, atherosclerosis.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son la principal causa de muerte entre las mujeres chilenas, y en la mayoría de los países industrializados. Aparece a edades tempranas y el riesgo aumenta durante la madurez.

Históricamente la enfermedad coronaria se ha considerado enfermedad de hombres, y la salud de la mujer se ha conceptualizado en términos de enfermedades del bikini, enfocándose en mamas y aparato reproductivo. Si bien la mortalidad CV ha disminuido en hombres

Correspondencia:

Dra. Sonia Kunstmann Ferretti
Cardiólogo Clínica Las Condes
Prof. Asociado Universidad de los Andes
Cel: 92320487 Fono: 2430701
skunstmann@clinalascondes.cl



en los últimos años, en la mujer ha aumentado ^{1,2}. Los factores de riesgo (F de R) CV, incluida la posmenopausia como F de R CV, son fundamentales en la aterogénesis, y explican más del 90% de los Infartos de Miocardio en mujeres, y su mayor morbimortalidad ³. El inicio de los síntomas de enfermedad coronaria en la mujer están desplazados cerca de diez años respecto del hombre. A pesar de esta diferencia, hoy en USA mueren más mujeres que hombres por enfermedad CV, y más de 9.000 mujeres menores de 45 años, sufren de infarto del miocardio anualmente en ese país. En Chile, el 26% de los infartos son en mujeres, y una de cada 4 tiene menos de 59 años, mientras que la mortalidad intra-hospitalaria por infarto en Chile es de 7,9% en el hombre, y de 15,8% en la mujer ².

La mujer con infarto del miocardio tiene mayor letalidad que el hombre de la misma edad, tanto durante el primer año de infarto (25% en hombres versus 38% en mujeres), como en relación a la cirugía de revascularización miocárdica: el doble que los hombres de igual edad ⁴. Sin embargo, las mujeres tienen con mayor frecuencia angina inestable, y es más frecuente encontrar isquemia microvascular, más que obstrucción de arterias coronarias principales ⁵. Las placas Ateroscleróticas en la mujer son más difusas, comprometen vasos más pequeños y hay más isquemia microvascular.

Posiblemente uno de los pilares en la prevención de la aterosclerosis es que los individuos conozcan y tomen conciencia de las consecuencias de los F de R CV. En Chile, el estudio RICAR ^{6,7}, en 12.500 personas sanas de la Región Metropolitana, (6.320 mujeres), con nivel educacional mayoritariamente técnico o universitario, mostró que había poco conocimiento respecto a los F de R CV y sus consecuencias. Solo el 41% de ellas conocía su presión arterial, 27% conocía su colesterol, y 22% conocía su glicemia ⁸. Resultados similares a los obtenidos en USA, en que menos del 50% de las mujeres conocían sus F de R o sabían que la enfermedad cardíaca era su principal causa de muerte.

Factores de riesgo clásicos de Aterosclerosis en la mujer

Los F de R CV afectan en forma diferente a hombres y mujeres ⁶. Sabemos que más del 80% de las mujeres de

edad media, tienen 1 o más F de R CV, tanto en Chile como en otros países ^{6,9}. A su vez, la mortalidad por enfermedad CV aumenta según el número de F de R CV. Después de la menopausia aumenta la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia, mediados por el cambio hormonal ⁹, con el consiguiente mayor riesgo CV.

Diabetes: La mujer diabética tiene un riesgo CV 3 veces mayor que aquellas no diabéticas ¹⁰ y mayor mortalidad por enfermedad coronaria comparado con los hombres ¹¹. Hoy se considera la Diabetes gestacional como F de R CV ya que el 50 a 70% de los casos desarrollaran diabetes en el futuro.

Hipertensión Arterial: La hipertensión arterial, es un F de R de Insuficiencia cardíaca, es la principal causa de accidentes cerebrovasculares y predispone a la aterosclerosis, por lo que su buen manejo toma gran importancia, especialmente si se asocia a otros F de R. ¹².

Tabaquismo: El impacto del tabaco en la enfermedad aterosclerótica es mayor en la mujer que en el hombre. No solo predispone a la ateromatosis sino también a los cuadros trombóticos vasculares.

Dislipidemia: La mitad de la población femenina en Chile tiene dislipidemia, similar a lo que ocurre en países como China (53% de prevalencia de dislipidemia). Después de la 5ª década de la vida, las mujeres, tienen mayores niveles plasmáticos de Colesterol total que los hombres ¹³ y menores de colesterol HDL asociado a la menopausia ^{14,15}. Por otra parte, la hipertrigliceridemia es un potente factor de riesgo independiente en la mujer.

Obesidad: La obesidad abdominal, frecuente en la mujer, es uno de los pilares del diagnóstico de Síndrome Metabólico, habitualmente se asocia a alteraciones hormonales y se asocia a mayor riesgo y mayor mortalidad CV ^{16,17,18}. Si bien aun no existe consenso de cual es la circunferencia de cintura adecuada en población chilena y latinoamericana, bajo la cual exista menor riesgo CV, las recomendaciones internacionales dan cifras que van entre 80 y 88 cms en mujeres. La prevalencia de obesidad es de aproximadamente un tercio de las mujeres, incluyendo el 7% de aquellas con índice masa corporal > 40 kg/m².

Menopausia: La menopausia marca el inicio de un conjunto de cambios en la mujer que se asocian a un



aumento en los F de R CV favorecedores de enfermedades CV, los que impactan de manera diferente en las mujeres que en los hombres.⁹ Durante el período fértil la mujer está más protegida de las enfermedades ateroscleróticas, con una proporción de 1:3 respecto del hombre, lo que no ocurre después de la menopausia⁸. Los F de R más frecuentes en la posmenopausia son la obesidad, especialmente central, el sedentarismo, la hipertensión arterial, la resistencia insulínica y un perfil lipídico más aterogénico, con aumento de triglicéridos, colesterol LDL pequeño y denso, incremento de ApoB y reducción de HDL. También se produce aumento del riesgo de trombosis por elevación de homocisteína, Lp(a), PAI-1 y fibrinógeno.

La interrupción del ciclo ovulatorio con déficit estrogénico, se asocia a mayor riesgo CV. A su vez, el síndrome de ovario poliquístico también se asocia a F de R CV, diabetes mellitus y más eventos CV adversos en la post-menopausia.

Estratificación de riesgo CV de la mujer

Las tablas de evaluación de riesgo CV habitualmente utilizadas, cuantifican y predicen el riesgo de tener un evento CV en los próximos 10 años, para poder intervenir preventivamente. Las tablas de Framingham subestiman el riesgo de las mujeres, ya que clasifica al 90% de las mujeres en riesgo bajo, y muy pocas en riesgo alto antes de los 70 años. Estas tablas son mejores para estratificar el riesgo poblacional más que el riesgo individual, de ahí la importancia de contar con tablas propias, con datos locales, para la estimación de riesgo individual, lo que en Chile esta hoy en etapa de validación (FONIS SA09I222, S Kunstmann et al, en ejecución).

El panel de expertos de las últimas Guías Internacionales de prevención CV para la mujer, opina que un riesgo >20% a 10 años, identifica a mujeres en alto riesgo, sin embargo un porcentaje de riesgo menor no es suficiente para asegurar que una mujer está en riesgo bajo. Incluso, la presencia de un solo factor de riesgo a los 50 años de edad se asocia a mayor riesgo CV y menor supervivencia¹⁰. Aquellas con 1 o más F de R, o con enfermedad ateromatosa subclínica, tienen un amplio rango de riesgo CV, es así como una mujer asintomática con calcificaciones coronarias o con aumento del grosor de Intima-Media carotídeo, puede tener un nivel bajo de riesgo absoluto según la Tabla de Framingham, pero puede estar en alto riesgo de un futuro evento clínico CV.

Tabla 1: Clasificación de Riesgo CV en la Mujer

GRADO DE RIESGO	CRITERIO
RIESGO MÁXIMO	
	Enfermedad coronaria Enfermedad cerebrovascular Enf Vascul ar periférica Aneurisma de Aorta Abdominal Insuficiencia Renal Cr Diabetes Mellitus Riesgo de Framingham >20% a 10 años
RIESGO ALTO	
	Tabaquismo Sedentarismo Obesidad central Dieta no saludable Historia familiar Enf CV precoz (<55 años ♂ y <65 ♀) Hipertensión arterial Dislipidemia Enfermedad vascular subclínica Síndrome metabólico Test de Esfuerzo alterado
RIESGO ÓPTIMO	
	Riesgo de Framingham <10% a 10 años y sin factores de riesgo

Para la prevención, se debería tomar en consideración la anamnesis, la historia familiar, estilo de vida, estratificación de riesgo y eventualmente su condición genética, para decidir qué tan agresiva serán nuestras medidas preventivas.

Se han buscado nuevos elementos, como el Score de calcio coronario, la Proteína C Reactiva (PCR), que permitan mejorar la estratificación, para poder identificar mujeres en riesgo de sufrir un evento CV^{19,20}. Las mujeres tienen niveles plasmáticos de PCR más altos que los hombres, los estrógenos estimulan la síntesis de PCR por parte del hígado¹⁹, y además es concordante con la mayor frecuencia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes de la mujer, como artritis reumatoidea o Lupus eritematoso sistémico²⁰. Por otra parte, sabemos que el tejido graso es muy importante en la producción de citoquinas inflamatorias, Interleuquina 6, y Factor de necrosis tumoral α , que incrementan la producción de PCR en el hígado. Estas citoquinas se relacionan con mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedad CV. El riesgo de un evento CV aumenta proporcionalmente con el aumento de la PCR, observándose sinergismo con los otros factores de riesgo CV para acelerar la enfermedad isquémica en la mujer²¹. Sin



Tabla 2: Recomendaciones para la Prevención CV en la mujer	
TABAQUISMO	La mujer no debe fumar. Para suspender puede utilizar programas antitabaco y terapia farmacológica.
ACTIVIDAD FÍSICA	Debe acumular mínimo 30 minutos de ejercicio moderado, diariamente. Si además requiere reducir de peso, deberá acumular 60 a 90 minutos de ejercicios diarios.
DIETA	Debe consumir dieta rica en frutas, granos, verduras y fibras. Pescado 2 veces/sem. Colesterol <300mg/día, grasas saturadas, <10% de ingesta calórica, reducción de sal a <2,3 g/día. Trans-ácidos lo menos posible, e ingesta de alcohol moderado (1x/día).
PESO	Mantener peso en rangos saludable con IMC entre 18,5 y 14,9 kg/m ² y circunferencia de cintura < 88 cm, mediante balance entre ingesta y ejercicio.
PRESIÓN ARTERIAL	Lograr PA < 120/80 mmHg; si es > 140/90 se indica farmacoterapia, en caso de Diabetes o Insuf renal lograr cifras de 130/80 mmhg.
LÍPIDOS	Lograr Col LDL <100 mg/dl, Col HDL >50 mg/dl, TG < 150 mg/dl y Col No-HDL <130 mg/dl. Se usaran fármacos (estatinas), además de dieta y ejercicio, en caso de mujeres de alto riesgo, siendo optativo llegar a Col LDL <70 mg/dl en mujeres de aun mayor riesgo. Solo en riesgo óptimo puede aceptarse Col LDL hasta 130mg/dl. Para subir Col HDL se puede utilizar Niacina o fibratos.
DIABETES MELLITUS	Lograr HbA1c <7% con dieta y/o fármacos
ASPIRINA	Se utiliza en mujeres de riesgo máximo y en aquellas > 65 años con PA controlada y en presencia de otros F de R y con menor riesgo de hemorragia digestiva.
BETA BLOQUEO	En mujeres post síndrome coronario agudo, post infarto o con disfunción ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca
INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA IECA	En mujeres post Infarto, en Insuficiencia cardíaca, en FE <40%, en Diabetes M. Puede sustituirse por bloqueador de AT2.
BETA BLOQUEO	Usar en mujeres post infarto sin Insuf renal o hiperkalemia

embargo, existe controversia respecto a si la elevación de la PCR es efecto del proceso aterogénico o es factor predisponente. Otros marcadores de inflamación, incluida PCR, también se asocian a síndrome metabólico, diabetes tipo 2, e insuficiencia cardíaca ²².

Existen oportunidades únicas en la vida de la mujer, como el embarazo o la menopausia, que el equipo médico no debería dejar pasar para identificar mujeres en riesgo CV. La preeclampsia/eclampsia puede ser un indicador de riesgo CV, ya que las mujeres que lo presentan son más proclives a desarrollar Hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares ²³. También la diabetes gestacional, o la detección de hipertensión, dislipidemia

o síndrome metabólico en estos periodos, definen un riesgo CV más alto, lo que debería ponernos en alerta para el manejo más agresivo de los F de R CV ¹⁴.

Las recomendaciones en prevención cardiovascular en la mujer se detallan en la Tabla 2.

Estrógenos y enfermedad Aterosclerótica

En la edad fértil femenina, los estrógenos tienen efectos cardioprotectores, a través de su efecto benéfico sobre el perfil lipídico, el aumento del HDL, la disminución del LDL, y su efecto benéfico sobre la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. También producen vasodilatación mediada por aumento de óxido nítrico, modifican el metabolismo de las prostaglandinas, incrementan las prostaciclina, disminuyen el tromboxano, e inhiben la endotelina I. Es posible que la disminución de los estrógenos durante la menopausia, explique parte del aumento del riesgo CV de la mujer en esta etapa ^{24,25}.

A pesar de los efectos beneficiosos de los estrógenos endógenos y de antiguos datos de estudios observacionales que indicaban que el tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) en la mujer post-menopausica otorgaba protección CV, resultados más recientes de ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados en prevención primaria y secundaria, con TRH oral, han demostrado más riesgos que beneficios CV ^{24,26,27,28}, sin embargo, aun persiste controversia al respecto.

Los estudios prospectivos y randomizados HERS, de prevención secundaria ^{28,29}, y WHI en prevención primaria, no confirmaron estos nuevos datos. Un re-análisis reciente del estudio HERS concluyó que las mujeres que recibieron estatinas no mostraron aumento de la mortalidad coronaria, en contraste con aquellas sin estatinas ²⁹.

El aumento de eventos CV, con la TRH en mujeres menopáusicas mayores, se relacionaría con efectos proinflamatorios y/o trombogénicos. El análisis de 2 grandes estudios (HOPE y el Menopause Study Group), que incluyeron más de 4.000 mujeres menopáusicas jóvenes, mostró baja incidencia de eventos coronarios o vasculares en el primer año de TRH, sin embargo, la tasa de embolia pulmonar aumentó ligeramente. También los datos del estudio observacional Nurse's Health Study, mostró que las mujeres que iniciaron TRH precoz posmenopausia, tuvieron un riesgo CV significativamente menor que aquellas que iniciaron la TRH 10 años posmenopausia. ^{27,28}.

Es posible plantear que la THR podría proteger el sistema cardiovascular de la mujer más joven, que inicia la THR en la perimenopausia precoz. Por el contrario,



en mujeres más añosas, podría desestabilizar las placas ateromatosas de las arterias coronarias, que ya estaban constituidas al momento de iniciar la TRH.³⁰

El estudio ESTHER, mostró que la TRH vía transdérmica no provocaba riesgo adicional de trombosis venosa, en mujeres con mutación protrombótica³¹. El riesgo de trombo-embolismo venoso, es menos probable en TRH con estrógenos solos que en TRH con estrógenos/progestágenos³², y el riesgo es menor aún utilizando la vía transdérmica. En 2004, en función de los datos obtenidos a partir del WHI, las recomendaciones de la FDA para los síntomas menopáusicos eran que la TRH debía prescribirse en la menor dosis efectiva y por el período más breve posible.

El American Heart Association en el año 2004, indicó que no se debía utilizar TRH a base de estrógenos más progestágenos, como prevención de enfermedades cardiovasculares.

El tiempo transcurrido desde la menopausia y el grado de aterosclerosis al momento de inicio de la TRH, influyen en el efecto CV de los estrógenos, por lo que aun se requiere de estudios y análisis al respecto, para aclarar si la TRH iniciado más precozmente en la menopausia pudiera conferir alguna protección CV.

Un meta-análisis del año 2006 de 23 estudios randomizados prospectivos, que incluyó 39.049 mujeres, con TRH y eventos CV, mostró que la TRH reducía el riesgo de eventos coronarios en las mujeres más jóvenes, pero no en mujeres mayores³³. En estas últimas, la TRH aumentó el riesgo de eventos CV durante el primer año y los redujo después de dos años. Estos resultados si bien son excitantes, no nos permiten usar la TRH como estrategia de prevención cardiovascular en la mujer postmenopáusica, y deben ser usadas aquellas estrategias CV probadamente eficaces, como la aspirina y las estatinas.

Referencias:

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2003 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. Available at http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1040391091015HDS_Stats_03.pdf
2. CORBALÁN R, NAZZAL C, PRIETO JC, CHÁVEZ E, LANAS F, LAMICH R, et al. Reducción de la Mortalidad por Infarto del Miocardio en Hospitales Chilenos. Rev. Med. de Chile 2002; 130: 368-378.
3. KUNSTMANN S. Salud Cardiovascular en la mujer. Rev. Médica Clínica Las Condes 2007;18:173-175.
4. GU D, GUPTA A, MUNTNER P, HU S, DUAN X, CHEN J, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: Results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia) Circulation 2005;112:658-665
5. WENGER NK. Coronary heart disease: The female heart is vulnerable. Prog Cardiovasc Dis. 2003; 46:199-229.
6. WIZEMANN TM, PARDUE ML Eds. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Board on Health Sciences Policy. Institute of Medicine, Washington DC: National Academy Press 2001
7. KUNSTMANN S, LIRA MT, GUARDA E. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: Proyecto RICAR. Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular, Soc Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Revista Chilena de Cardiología 2004; 23:13-20.
8. LIRA MT, KUNSTMANN S, CABALLERO E. Cardiovascular Risk Factors in Primary Prevention: Knowledge, Attitude, Awareness and stage of behaviour change in 12.500 Chilean People. Circulation 2004; 109: (on line)
9. WENGER N. CHD in women: clinical characteristics, gender differences and outcome improvement. Menopause Management 2001; 10: 26-29.
10. KANAYA AM, GRADY D, BARRET-CONNOR E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Intern Med 2002;162:1737-45.
11. BARRET-CONNOR EL, COHN BA, WINGGARD DL, EDELSTEIN SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991; 265:627-31.
12. KUNSTMANN S, LIRA MT, CORBALAN R. High blood Pressure and Diabetes Play an Important Role in the Develop-



- ment and Prognosis of Myocardial Infarction in Women. *Atherosclerosis* 2006; 7:3.
13. SHAW LJ, BAIREY MERZ CN, PEPINE CJ, REIS SE, BITTNER V, KELSEY SF, et al. For the WISE investigators. Ischemic heart disease in women: insight from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part I: sex differences in traditional novel risk factors, symptom evaluation and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll, Cardiol* 2006;47:S4-20.
 14. LERNER DJ, KANNEL WB. Patterns of coronary artery disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:894-904.
 15. KUNSTMANN S, GAINZA D. Dislipidemia en la mujer: Diagnostico, clasificación y manejo. *Rev Medica Clínica Las Condes*, 2009; 20:47-52.
 16. MCTIGUE K, LARSON JC, VALOSKY A. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296:79-86.
 17. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle age men. *JAMA* 2002;288: 2709-16
 18. KUNSTMANN S, GAINZA D. Enfermedad Cardiovascular en la Mujer y su relación con la menopausia. *Rev Médica Clínica Las Condes*, 2009; 20:39-45..
 19. LLOYD-JONES DM, LEIP EP, LARSON MG. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age *Circulation* 2006;113:791-798
 20. COOK NR, BURING JE, RIDKE PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction model for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
 21. WONG ND, PIO J, VALENCIA R, THAKAL G. Distribution of C reactive and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001; 4:109-14
 22. RIDKE PM, BURING JE, COOK NR, RIFAI N. C-reactive protein, metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow up of 14719 initially healthy America women. *Circulation* 2003;107: 391-7
 23. WILSON BJ, WATSON MS, PRESCOTT GJ. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study *BMJ* 2003;326:845-852
 24. GENAZZANI A, GAMBACCIANI M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. *International Menopause Society Expert Workshop. Climateric* 2000; 3: 233-240.
 25. MENDELSON M, KARAS R. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340: 1801-11.
 26. ARTEAGA E. Riesgo cardiovascular en el Climaterio. En: *Consenso en Climaterio 2001. Una recomendación fundamentada*. Eds. E Arteaga, P Contreras y O González. Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio. Editorial Bywaters, Santiago 2001 pp 61-73.
 27. HULLEY S, GRADY D, BUSH T. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280:605-13.
 28. GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V., for HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
 29. HERRINGTON DM, VITTINGHOFF E, LIN F. Statin therapy cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-7.
 30. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health*. 2006;15:35-44.
 31. STRACZEK C, OGER E, DE JONAGE-CANONICO MBY, PLU-BUREAU G, CONARD J, MEYER G., for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group.. *Circulation*. 2005;112:3495-3500
 32. DOUKETIS J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol*. 2005;12:395-400.
 33. SALPETER SR, WALSH JME, GREYBER E, SALPETER EE. Brief Report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older woman. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006; 21:363-6.



Enfermedad cerebrovascular y estatinas

Hernán Prat.

Cardiólogo Hospital Clínico Universidad de Chile, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile

Recibido el 7 de junio 2012 / Aceptado el 12 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 148 - 151

Cerebrovascular accidents and statins

Summary: Cerebrovascular disease is one of the leading causes of death in Chile. Its main manifestation, CVA, is most frequent in elderly subjects. Approximately 70% of CVA recognize an ischemic origin, the rest corresponds to intracerebral bleeding episodes. In several studies the prior use of statins has been proven to reduce the incidence of CVA as well as improving their prognosis, in spite of a lack of significant correlation with statin's effects on serum cholesterol. Statin

effects have been related to their pleiotropic properties, to reductions in Protein C levels and to activation of endothelial stem cells. American Stroke Association Guidelines (2011) recommend statins for CVA in subjects with high cardiovascular risk. Triglycerides have not been clearly shown to be a risk factor for CVA and no other lipid lowering agents are recommended in this setting

Key words: Cerebrovascular accident, statins, treatment recommendations

Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la segunda causa de muerte en Chile y representa el 9% de todas las muertes el año 2005. Su manifestación clínica es el accidente vascular encefálico (AVE), también llamado infarto cerebral. El 93% de los infartos cerebrales nuevos se produce en personas mayores de 45 años; edad media 66.5 años y 56% de ellos en hombres. El 18% de las personas quedan con una dependencia física moderada o severa a los 6 meses después de un infarto cerebral ¹.

1.-Clasificación etiológica de los Accidentes vasculares encefálicos

Se puede dividir en los siguientes grupos ²:

-Isquémicos (70%) (trombóticos o embólicos, aproximadamente en igual proporción)

-Hemorrágicos (27%)

-Otras causas (hemorragia subaracnoidea y otras incluso desconocidas)(3%)

2.- Factores de riesgo asociados ²

- Para los AVE Isquémicos:

Hipertensión arterial (HTA), Diabetes 2, valvulopatías, Fibrilación Auricular, Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca, Dislipidemia, trombofilias, inmunopatías etc.

- Para los AVE Hemorrágicos:

HTA, Tratamiento anticoagulante oral (TACO), migraña, hepatopatías crónicas.

3.- Relación entre niveles de colesterol, terapias para disminuirlo e incidencia de accidente vascular encefálico.

Un metanálisis de 45 trabajos ³ no demostró relación

Correspondencia:

Dr. Hernán Prat Martorell
Profesor asociado

Facultad de Medicina Universidad de Chile

Correo electrónico: hprat@redclinicauchile.cl



entre niveles de colesterol total y riesgo de ECV. No se especificó, si eran isquémicos o hemorrágicos. Fueron causas más significativas la presión arterial y la edad, que los niveles de lípidos.

Existe una asociación inversa entre las concentraciones de colesterol total y el AVE hemorrágico y una directa con el AVE isquémico (con colesterol total > 270 mg/dl) ⁴

Varios estudios para evaluar enfermedad coronaria, han encontrado una reducción en la incidencia de AVE (aunque no era su endpoint) en relación a la terapia con estatinas que redujeron los niveles lipídicos: 4S, CARE y WOSCOPS mostraron una reducción del riesgo de AVE en 28%, 31% y 10%, respectivamente. ASCOT-LLA, ⁵ CARDS ⁶ y TNT ⁷ también muestran beneficios. En un metanálisis de 9 estudios mayores con estatinas con más de 90.000 pacientes se concluye que cada 10% de reducción en el colesterol LDL se reduce el riesgo de AVE en un 15.6% (95% IC , 6.7 to 23.6) ⁸.

En el estudio SPARCL se concluyó que el tratamiento con estatinas puede significativamente reducir (16%) la incidencia de AVE en pacientes con antecedentes de AVE y TIA, (sin antecedentes coronarios) y los beneficios fueron en aquellos accidentes de tipo isquémico con compromiso de vaso grande y no los hemorrágicos. Incluso, en estos últimos, aunque escasos, aumentaron los casos de sangramiento (66%) ⁹.

La revisión de Vivanco-Mora (10) postula que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen el riesgo relativo de AVE isquémico entre el 18 y 51% en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, en pacientes con alto riesgo vascular y en hipertensos con otros factores de riesgo, síndrome coronario agudo y diabetes mellitus tipo 2.

De acuerdo a guías de manejo de la American Heart Association/American Stroke Association (2011) ¹⁵, las estatinas están indicadas en la mayoría de los pacientes con AVE isquémico, ya que el riesgo es equivalente a enfermedad cardíaca isquémica o de alto riesgo vascular. En las guías chilenas del MINSAL (2007) no se mencionan.

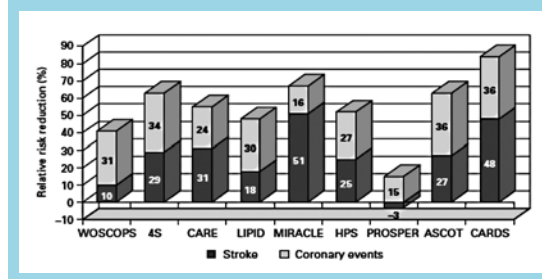
Un estudio interesante sobre los resultados de pretratamiento con estatinas y evolución hospitalaria del primer AVE, muestra que aquéllos pretratados tienen significativamente menos complicaciones infecciosas (9.7 vs 13.3%), neurológicas (7.3 vs 10.2%) y eventos respiratorios (5.5 vs 9.5%); mejor evolución de la patología y menor mortalidad (6% vs 13,3%) que los no

pretratados ¹¹. Sin embargo, otros estudios “poblacionales” ¹² solo han demostrado mejor evolución al alta no logrando dar significancia estadística.

En consecuencia, si bien no se ha encontrado una relación significativa entre niveles de colesterol total y AVE, hay un claro beneficio en tratar a pacientes con reductores de la HMG-CoA reductasa (aunque con un pequeño aumento de los casos de AVE hemorrágicos). Este beneficio se podría deber a los efectos pleiotrópicos de estos fármacos más que por la reducción de los niveles de colesterol ⁷. También se ha postulado que reducen la proteína C reactiva lo que demostró el estudio JUPITER ¹³ o por estimular el aumento de células endoteliales progenitoras al menos en la fase aguda de tratamiento ¹⁴.

Un apoyo al beneficio del uso de estatinas se grafica en la Figura 1, donde diversos estudios de intervención con estos fármacos (nombre en abscisas) muestran, en varios de ellos, una relativa mayor reducción del riesgo de AVEs (en oscuro) que de eventos coronarios (en blanco), en los que sabemos que los niveles de colesterol son primordiales ¹⁰

FIGURA 1: Reducción de AVE y de eventos coronarios en distintos ensayos clínicos que utilizaron estatinas (extraído de referencia 10)



A pesar de esto, las guías recomiendan tratar los AVEs con estatinas en prevención primaria a pacientes con enfermedad coronaria o alto riesgo cardiovascular incluyendo diabetes. En el uso de otros fármacos como fibratos, ácido nicotínico, Ezetimibe o secuestrantes biliares, no se ha demostrado su efectividad en reducir eventos de AVE ¹⁵

En la prevención secundaria, las guías NCEP ¹⁶ indican usar estatinas si el AVE ha sido aterotrombótico (también incluye si hay estenosis carotídea sobre el 50%) llevando el LDL a 100 mg/dl; pero si hay sumados enfermedad coronaria, diabetes, enfermedad vascular periférica o hipertensión, llevar idealmente el



LDL a 70 mg/dl (opcional).

4.- Rol de los Triglicéridos (TG)

Los triglicéridos (TG) han sido implicados en la génesis del AVE.

Un estudio prospectivo publicado recientemente de casi 14.000 pacientes seguidos por 33 años en Dinamarca, correlaciona niveles altos de TG sin ayuno (entre 289 y 442 mg/dl) con alta incidencia de AVE, especialmente en el sexo femenino. No se encontró correlación con los niveles de colesterol, excepto con cifras de colesterol total sobre 348 mg/dl¹⁷.

Esto ha sido controversial, pues los TG están correlacionados fuertemente con diabetes, HDL bajo y la grasa corporal, factores de por sí de riesgo cardiovascular, lo que en estudios poblacionales puede pesar mucho.

En una revisión sistemática de Leonards¹⁸ se revisaron 25 estudios, 13 de cohorte y 12 de caso-control, algunos correlacionaron AVE con niveles de TG en ayunas y otros con TG sin ayuno, concluyendo que los

datos son inconsistentes y se requiere estandarizar las técnicas de medición.

Conclusiones

La correlación directa entre niveles de colesterol total y AVE isquémico (trombótico) solo se ha podido demostrar con cifras cercanas a 300 mg/dl lo que no es habitual de ver. No hay estudios que muestren que subfracciones de colesterol puedan ser más influyentes.

Sin embargo, la terapia hipolipemiente con estatinas es la que ha mostrado mayores beneficios en la reducción de riesgo de AVE, y se le ha atribuido a sus efectos "pleiotrópicos" dado que la reducción del colesterol no lo ha mostrado. No se ha podido demostrar este beneficio con otros hipolipemiantes.¹⁵

Respecto a Triglicéridos, si bien hay estudios que los correlacionan con el AVE, el análisis de varios de ellos no ha podido ser consistente como para tomar conductas terapéuticas.

Referencias:

- 1.- MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Ataque Cerebrovascular Isquémico del Adulto. Septiembre 2007.
- 2.- ARBOIX A, SÁNCHEZ E, BALCELLS M. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke versus intracerebral hemorrhage: a study in 1,702 consecutive patients with acute stroke. *Med Clin (Barc)*. 2001 ;116:89-91.
- 3.- Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53
- 4.- LEPPÄLÄ JM, VIRTAMO J, FOGELHOLM R, ALBANES D, HEINONEN OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535-40.
- 5.- SEVER PS, DAHLÖF B, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS G, CAULFIELD M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
- 6.- COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN, HITMAN GA, NEIL HA, LIVINGSTON SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696
- 7.- LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD, SHEAR C, BARTER P, FRUCHART JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1425-35.
- 8.- AMARENCO P, LABREUCHE J, LAVALLÉE P, TOUBOUL PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004; 35:2902-9.
- 9.- The SPARCL Investigators. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355:549-559.
- 10.- VIVANCOS-MORA J, GIL-NÚÑEZ AC. Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 53-67.
- 11.- ARBOIX A, GARCÍA-EROLES L, OLIVERES M, TARGA C, BALCELLS M, MASSONS J. Pretreatment with



- statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurology* 2010; 10:47
- 12.- ABOA-BOULÉ C, BINQUET C, JACQUIN A, HERVIEU M, BONITHON-KOPP C, DURIER J, et al. Effect of previous statin therapy on severity and outcome in ischemic stroke patients: a population-based study. *J Neurol.* 2012 . Published online 24 Jun 2012.
- 13.- EVERETT BM, GLYNN RJ, MACFADYEN JG, RIDKER PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.
- 14.- SOBRINO T, BLANCO M, PÉREZ-MATO M, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, CASTILLO J. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with ischaemic stroke treated with statins during acute phase. *Eur J Neurol.* 2012;10: 1468-1331.
- 15.- GOLDSTEIN LB, BUSHNELL CD, ADAMS RJ, APPEL LJ, BRAUN LT, CHATURVEDI S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42 :517-84.
- 16.- GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN, BREWER HB, JR, CLARK LT, HUNNINGHAKE DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
- 17.- VARBO A, NORDESTGAARD BG, TYBJAERG-HANSEN A, SCHNOHR P, JENSEN GB, BENN M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population.. *Ann Neurol.* 2011; 69:628-34.
- 18.- LEONARDS C, EBINGER M, BATLUK J, MALZAHN U, HEUSCHMANN P, ENDRES M. The role of fasting versus non-fasting triglycerides in ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol.* 2010; 1:133.



Ecocardiografía transesofágica tridimensional en la evaluación, guía y seguimiento de intervenciones cardíacas percutáneas.

Luigi Gabrielli^{1,2}, Carlos Brambila¹, Rocío Robles¹, Silvia Montserrat¹, Bárbara Vidal¹, Manel Azqueta¹, Marta Stiges¹, Carles Paré¹.

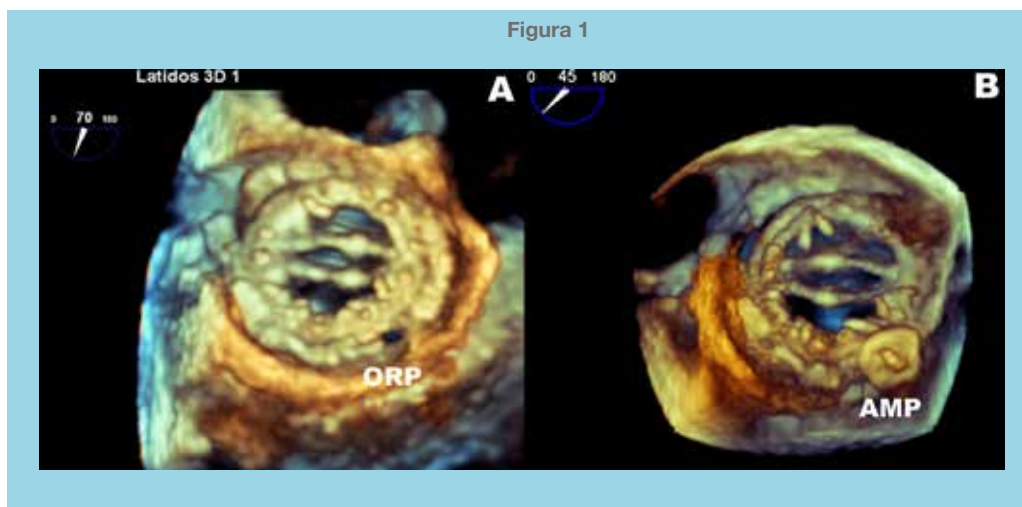
¹ Laboratorio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España.
² Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido el 4 de abril 2012 / Aceptado el 13 de junio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 152 - 153

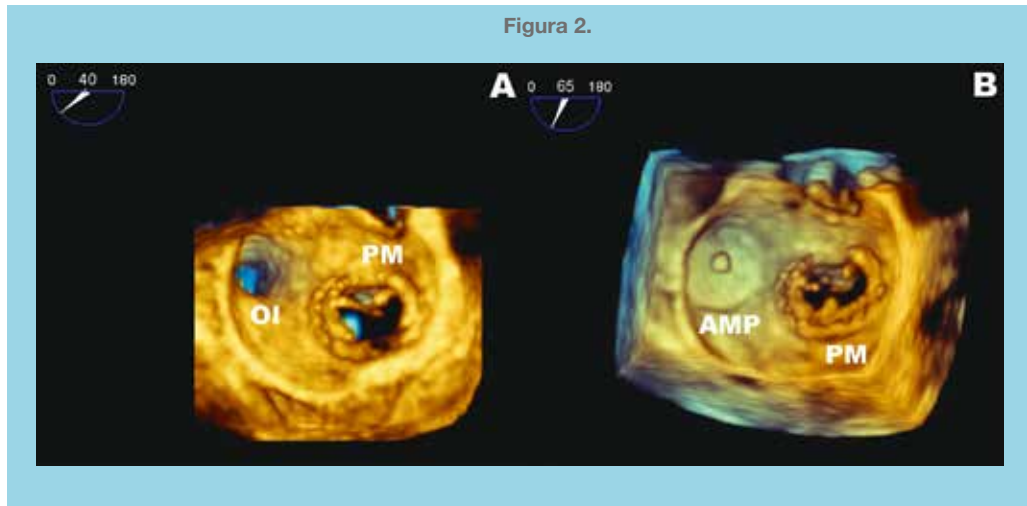
El uso de dispositivos transcáteter para cierre de defectos paravalvulares, cierre de orejuela izquierda y reparación mitral se ha hecho más frecuente en los últimos años¹. Esto ha convertido a la ecocardiografía transesofágica tridimensional en una herramienta de gran utilidad para la

selección, guía durante el procedimiento y posterior seguimiento de los pacientes que se someten a este tipo de intervención². A continuación se muestran tres imágenes de procedimientos percutáneos cardíacos asistidos mediante ecocardiografía transesofágica tridimensional.

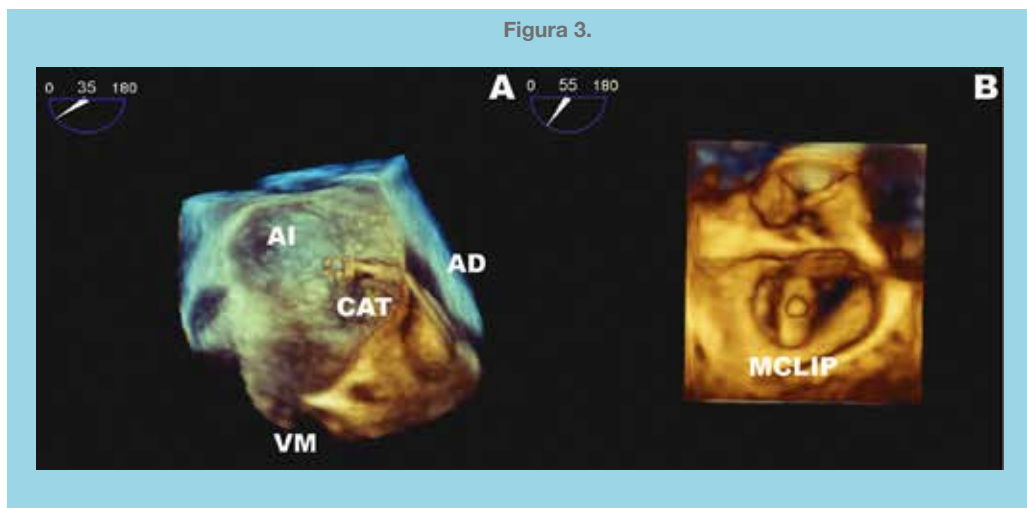


- A. *Visión transesofágica tridimensional de prótesis mecánica de doble hemidisco en posición mitral explorada desde la aurícula izquierda (imagen en diástole). Se observa la dehiscencia periprotésica que determina el orificio regurgitante paravalvular (ORP) en situación postero-medial.*
- B. *Visión transesofágica tridimensional del mismo paciente posterior al procedimiento percutáneo de cierre de la dehiscencia periprotésica. Se observa dispositivo Amplatzer (AMP) que ocluye el ORP.*

Correspondencia:
Doctor Carles Paré
cpare@clinic.ub.es
Jefe Sección Imagen Cardíaca
Hospital Clínic
Barcelona, España.



- A. *Visión transesofágica tridimensional de orejuela izquierda (OI) y prótesis mitral (PM) biológica vistas desde la aurícula izquierda.*
- B. *Visión transesofágica tridimensional post-procedimiento percutáneo, donde se observa el dispositivo Amplatzer que ocluye el orificio de entrada de la OI.*



- A. *Visión transesofágica tridimensional durante la guía ecocardiográfica de reparación percutánea de insuficiencia mitral con dispositivo MitraClip (MCLIP). Se observa paso del catéter (CAT) desde aurícula derecha (AD) hacia aurícula izquierda (AI) a través del tabique interauricular. Abreviaciones, Ao:aorta; VM: válvula mitral.*
- B. *Visión transesofágica tridimensional de la válvula mitral vista desde la AI. Se observa dispositivo MitraClip posicionado entre segmentos A2 y P2 de válvula mitral.*

Referencias:

1. SILVESTRY FE, KERBER RE, BROOK MM, CARROLL JD, EBERMAN KM, GOLDSTEIN SA, et al. Echocardiography-guided interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:213-31.
2. LANG R, BADANO L, TSANG W, ADAMS D, AGRICOLA E, BUCK T, et al. EAE/ASE Recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 2012;25:3-46.



Cierre de leak periprotésico mitral con Amplatzer Vascular Plug III, vía transapical y toracotomía mínima

Dante Lindefeld, Alejandro Martínez, Felipe Heusser, Ricardo Zalaquett, Samuel Córdova, Manuel Méndez, Pedro Becker.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 5 marzo 2012 / Aceptado el 30 junio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 154 - 158

Introducción

La dehiscencia parcial de una válvula cardíaca protésica, produciendo una fuga perivalvular (FPV), es una complicación que puede ocurrir en el seguimiento alejado de los pacientes sometidos a reemplazo valvular. Es clínicamente significativa en 2 a 5% de los casos, en los que produce insuficiencia importante o hemólisis. La etiología corresponde a una pérdida de continuidad de las suturas, ya sea por la técnica empleada, por endocarditis o por calcificación anular.^{1,2}

La reoperación es el gold estándar en el manejo de la FVP, pero está asociada a una alta morbi-mortalidad, especialmente cuando el paciente es añoso, tiene múltiples comorbilidades o fue operado más de una vez.³

En los casos donde el riesgo quirúrgico es demasiado alto, se ha planteado el cierre endovascular percutáneo, para lo que se han reportado con éxito pequeñas experiencias que utilizan dispositivos oclusores Amplatzer. Estos procedimientos percutáneos, sin embargo, son especialmente complejos en el tratamiento de los defectos en prótesis mitrales, donde existe una alta tasa de fracaso. La dificultad radica en que para acceder al sitio de la FPV de una prótesis mitral, se requiere un largo y sinuoso recorrido por vía anterógrada transeptal o retrógrada transaórtica, con la resultante dificultad para traspasar el defecto y para obtener el apoyo necesario, cuando se ha traspasado. En esta publicación reportamos el resultado exitoso de tres pacientes con FPV

mitral tratados con el implante de un dispositivo Amplatzer, a través de punción directa del ápex cardíaco.

Métodos:

Pacientes:

Se trataron tres pacientes de sexo femenino, con FVP de prótesis mitral, que en todas era Saint Jude. Se presentaron con anemia hemolítica e insuficiencia valvular, y con insuficiencia cardíaca capacidad funcional III - IV (NYHA). Sus edades eran 63, 61 y 72 años. Todas tenían 3 cirugías cardíacas previas por reemplazo valvular, y se consideraron de alto riesgo quirúrgico actual. Dos de ellas tenían además prótesis valvular aórtica. La ubicación de la FVP era posterior o medial (P2, A2-A3 y A3; Fig 1 y 2). En 2 casos se intentó previamente el cierre percutáneo utilizando la vía anterógrada transeptal o transaórtica, sin lograr retrogradar el defecto. En la otra paciente se indicó directamente el acceso transapical, debido a la localización medial de la FVP y la presencia de una válvula protésica aórtica.

Técnica empleada:

En los tres casos la FVP mitral fue cerrada utilizando un dispositivo Amplatzer Vascular Plug III (Fig 3), vía transapical, en un pabellón quirúrgico, y guiado mediante ecografía transesofágica (ETE) y radioscopia. Las pacientes fueron premedicadas con cefazolina endovenosa. Bajo anestesia general, con intubación bronquial selectiva (doble lumen), se practicó una tora-

Correspondencia:

Dr. Dante S. Lindefeld Calabi.
División de Enfermedades Cardiovasculares,
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile,
Marcoleta 367, 2do piso, Santiago – Chile.
E – mail: dslindef@puc.cl

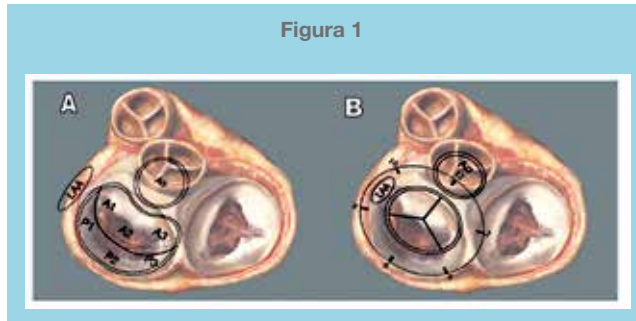


Figura 1. Se muestra la segmentación y nomenclatura utilizada para la localización de los defectos para-protésicos. En "A" observamos la clasificación de Carpentier, inicialmente aplicada para velo y borde libre de los mismos, en este caso segmentado el perímetro protésico. En "B" se detalla la segmentación del anillo protésico o del anillo valvular guiados por el huso horario, adoptando como 12 la proyección de la válvula aorta (Ao) y las 9 la proyección de la orejuela izquierda (LAA).

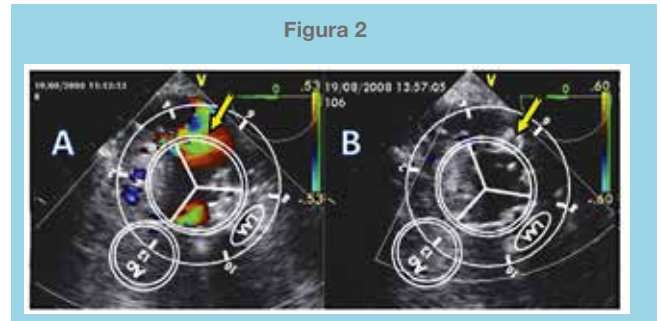
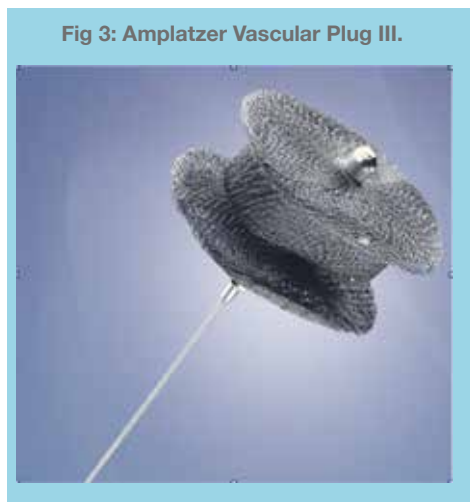


Figura 2. Se muestran dos momentos del procedimiento del cierre de un defecto o fuga para-protésica mitral. La proyección ecocardiográfica corresponde a un eje corto de la base del corazón obtenida en posición transgástrica. En ambas destaca la utilización de la segmentación del perímetro anular o protésico con la aplicación del "huso horario"; las 12 corresponde a la proyección de la válvula aórtica (Ao). En "A" la flecha amarilla muestra la posición del defecto localizado con ayuda del Doppler color. Defecto de situación POSTERIOR. En "B", siempre con ayuda del Doppler color, se observa la ausencia de flujo a nivel del defecto; este se encuentra ocluido por un Amplatzer señalado por la flecha amarilla.



cotomía izquierda mínima, eligiendo el espacio intercostal adecuado con el apoyo de ETE y radioscópico. Posteriormente se expuso el ápex cardíaco (ventilando sólo el pulmón derecho, para evitar interferencia de la lín-gula pulmonar izquierda durante la punción) y con visión ecocardiográfica transesofágica, se efectuó la punción y colocación de una vaina de 6 French (técnica de Seldinger) en el ápex del corazón, previa colocación de jareta de puntos corridos alrededor del sitio de punción (Fig 4 y 5). Enseguida, se orientó la vaina hacia el sitio de la FPV, que se atravesó con relativa facilidad usando una guía glide 0.035 pulgadas. A través de esta guía, habiendo retirado la vaina, se avanzó el catéter de entrega del dispositivo Amplatzer para la liberación del vascular plug III, exactamente en el sitio de la FPV (Fig 6 y 7). El tamaño del dispositivo se

#	Edad años	Cirugías previas	Sitio Leak mitral	Intento percutáneo previo	Amplatzer Vascular Plug III	Tiempo Radioscopia (PATM)	Complicaciones
1	63	3	P2	Transeptal	6/3 mm	01:03:31	no
2	61	3	A2-A3	Transeptal y Retrogrado	8/4 mm	00:32:58	no
3	72	3	A3	no	10/5 mm	00:31:15	SI*

eligió de acuerdo al tamaño del defecto. Comprobada la buena posición del dispositivo, se retiró el catéter de entrega y se procedió a cerrar la jareta y la toracotomía por planos. Los detalles técnicos se describen en la tabla 1.

En las tres pacientes fue factible el cierre de las FVP mitrales. Mientras que en dos casos no hubo interferencia con la movilidad de los discos de la válvula, en una de ellas se observó disminución de la movilidad de un hemidisco posterior al implante del dispositivo, pero sin causar impacto funcional significativo sobre la válvula (mínima gradiente transvalvular).

No hubo complicaciones durante el seguimiento intrahospitalario. Al mes del procedimiento no se registraron nuevas caídas del hematocrito, y la capacidad funcional mejoró sustancialmente en las tres pacientes.

Fig 4: Toracotomía mínima izquierda y punción apical del ventrículo izquierdo.



Fig 5: Catéter introductor de 6 Fr en el ápex cardiaco.



Figura 6: visión de ETE del implante del dispositivo.

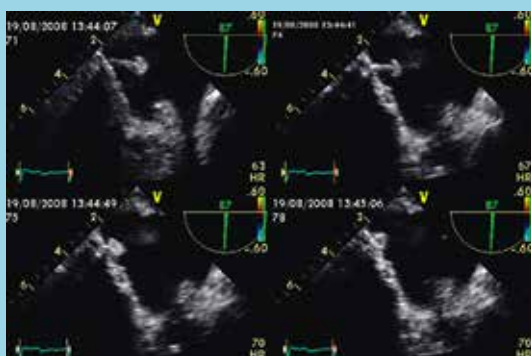
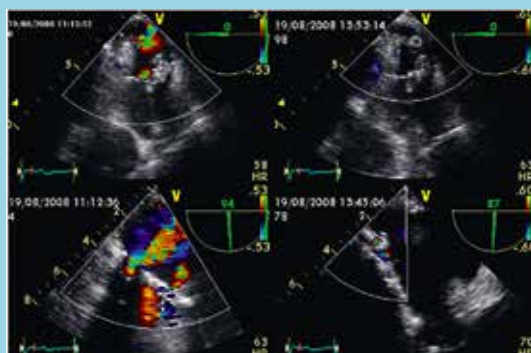


Figura 7: Observación con Doppler color a 0 y 90° pre y post implante.



Discusión:

La decisión de reparación quirúrgica de fugas (leaks) valvulares periprotésicas (FVP), con repercusión hemodinámica o hematológica, suele ser compleja, especialmente cuando los pacientes son de alto riesgo, ya sea por la presencia de co-morbilidades asociadas o cirugías cardíacas previas.

En estos pacientes, el cierre percutáneo con distin-

tos dispositivos ha generado creciente interés. Es así que en el año en 1992 se reportó el cierre exitoso de dehiscencias periprotésicas aórticas con el sistema de doble paraguas Rashkind.⁴ Posteriormente surgieron reportes de cierre tanto para defectos aórticos como mitrales con coils, oclusores vasculares de Gianturco-Grifka, y en la actualidad dispositivos Amplatzer, en sus diferentes diseños⁵⁻⁹, incluidos aquellos inicialmente diseñados para el cierre de defectos del tabique interauricular¹⁰, con los cuales se ha podido resolver exitosamente casos de fugas valvulares periprotésicas aórticas y mitrales.

La elección del tipo y tamaño de dispositivo a utilizar es de suma importancia, con la finalidad de poder cerrar íntegramente el defecto, evitar su migración o interferir en el funcionamiento normal de la prótesis valvular.¹¹ No existe un dispositivo específico fabricado para esta finalidad, pero dentro de la gama de diseños, los Vascular Plug van ganando mayor aceptación.^{12,13} En nuestro reporte, describimos el uso del Vascular Plug III, ya que la forma ovalada de sus discos y de su rodete, permiten un mejor posicionamiento y adecua-



ción morfológica del dispositivo sobre el defecto, que habitualmente tiene esta forma.

La vías de acceso descritas para el cierre percutáneo son la retrograda (transaórtica) o anterógrada (por punción transeptal auricular). Existe predilección por la vía retrograda para el cierre de dehiscencia mitral, ya que permite el pasaje del alambre guía en la misma dirección del flujo del jet regurgitante y permite apoyo suficiente para posicionar el sistema de entrega Amplatzer, a la inversa de lo que ocurre con la vía anterógrada o transeptal, que a su vez, tiene como inconvenientes la posición del defecto, en especial si es en el borde septal, lo que condiciona apoyo insuficiente de las guías y sistema de entrega Amplatzer. También entorpece o imposibilita el procedimiento la existencia de válvulas protésicas en posición aórtica, situación presente en dos de nuestras tres pacientes tratadas.

Estos procedimientos demandan paciencia, habilidad técnica de los operadores, y generalmente duran varias horas tanto de procedimiento como de radioscopía. En ocasiones, pese a múltiples esfuerzos por acceder al defecto ya sea por vía retrograda o anterógrada, el procedimiento resulta infructuoso.^{14,15,16,17}

Existen reportes exitosos, resueltos por punción ventricular apical, vía torácica percutánea y anestesia general. Este acceso facilitó un mejor direccionamiento del catéter y pasaje del alambre guía a través del defecto, menor tiempo de procedimiento y radioscopia. Aunque es una alternativa novedosa, no está exenta de complicaciones graves, tales como hemo o neumotórax, tamponamiento, etc.^{18,19,20}

Debido a esto nos pareció apropiado emplear la técnica de mini toracotomía izquierda (sin circulación extracorpórea) y punción apical directa, descrita para el implante de válvulas aórticas de Cribier – Edwards (diseñadas para implante percutáneo). De esta manera es posible controlar el sitio de punción apical y evitar complicaciones.^{21,22}

Creemos que es indispensable contar con visión ecocardiográfica transesofágica, ya que aporta información valiosa, tanto al elegir el sitio de punción apical, definir la localización del defecto y guiar el pasaje del alambre guía como del sistema de entrega del Amplatzer. Finalmente, este método asegura el posicionamiento del dispositivo, detecta posibles interferencias con la válvula protésica, y permite evaluar el resultado final de procedimiento.²³

Conclusión:

En nuestro reporte de 3 casos, el cierre de FVP mitral con un dispositivo específico fue exitoso, demostrando que cuando la vía percutánea no es posible, el acceso por vía transapical y toracotomía mínima es una alternativa atractiva.

Por lo tanto, cuando los intentos de cierre de FVP por vía percutánea sean infructuosos o imposibles, alentamos al equipo de intervencionistas, cirujanos cardíacos y ecocardiografistas, a emplear la vía transapical con toracotomía mínima, guiados bajo visión ecocardiográfica transesofágica, empleando el dispositivo que mejor se ajuste al defecto a tratar.

Referencias:

1. REMADI JP, BIZOUARN P, BARON O, AL HABASH O, DESPINS P, MICHAUD JL, et al. Mitral valve replacement with the St. Jude medical prosthesis: A 15 year follow up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 762 – 7.
2. JINDANI A, NEVILLE EM, VENN G, WILLIAMS BT. Paraprothetic leak: A complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 503 – 8.
3. POTTER DD, SUNDT TM. Risk of repeat mitral valve replacement for failed mitral valve prostheses. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 67 – 72.
4. HOURIHAN M, PERRY SB, MANDELL VS, ET AL. Transcatheter umbrella closure of valvular and paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1371–1377.
5. EISENHAUER AC, PIEMONTE TC, WATSON PS. Closure of prosthetic paravalvular mitral regurgitation with the Gianturco-Grifka vascular occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 234–238.
6. MOORE JD, LASHUS AG, PRIETO LR, DRUMMOND-WEBB J, LATSON LA. Transcatheter coil occlusion of paravalvular mitral leaks associated with severe hemolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:64–67.
7. MOSCUCCI M, DEEB GM, BACH D, EAGLE KA, WILLIAMS DM. Coil embolization of a periprosthetic mitral valve leak associated with severe hemolytic anemia. *Circulation* 2001; 104: E85–E86.
8. BOUDJEMLINE Y, ABDEL-MASSIH T, BONHOEFFER P, PIÉCHAUD JF, AGNOLETTI G, ISERIN F, et al. [Percutaneous closure of a paravalvular mitral regurgitation with Am-



- platzer and coil prostheses]. Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95: 483–486.
9. KORT HW, SHARKEY AM, BALZER DT. Novel use of the Amplatzer duct occluder to close perivalvar leak involving a prosthetic mitral valve. Catheter Cardiovasc Interv 2004; 61: 548–551.
 10. YEW G, WILSON NJ. Transcatheter atrial septal defect closure with the Amplatzer septal occluder: Five-year follow-up. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 64:193–196.
 11. USSIA GP, SCANDURA S, CALAFIORE AM, MANGIAFI- CO S, MEDURI R, GALASSI AR, et al. Late device dislodgement after percutaneous closure of mitral prosthesis paravalvular leak with Amplatzer muscular ventricular septal defect occlude. Circulation 2007; 115: e208 – 10.
 12. ARANZULLA TC, COSGRAVE J, LA CANNA G, MAISA- NO F, MONTORFANO M, SANGIORGI G, et al. Percuta- neous treatment of periprosthetic mitral valve leaks: is it just a futile exercise?. Ann Thorac Surg 2008; 86: 996 – 8.
 13. SHAPIRA Y, HIRSCH R, KORNOWSKI R, HASDAI D, AS- SALIA, VATURI M, et al. Percutaneous closure of perivalvular leaks with Amplatzer occluders: feasibility, safety, and short – term results. J Heart Valve Dis 2007; 16: 305 – 13.
 14. PIECHAUD JF. Percutaneous closure of mitral paravalvular leak. J Interv Cardiol 2003;16: 153–155.
 15. HIJAZI ZM. Transcatheter management of paravalvular mitral leaks: far from ideal. Catheter Cardiovasc Interv 2004; 61: 552 – 3.
 16. LATSON LA. Transcatheter closure of paraprosthetic valve leaks after surgical mitral and aortic valve replacements. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7: 507 – 14.
 17. KURSAKLIOGLU H, BARCIN C, IYISOY A, BAYSAN O, CELIK T, KOSE S. Percutaneous closure of mitral para- valvular leak via retrograde approach: with use of the Am- platzer duct occlude II and without a wire loop. Tex Heart Inst J 2010; 37: 461 – 4.
 18. LIM DS, RAGOSTA M, DENT JM. Percutaneous transthoracic ventricular puncture for diagnostic and interventional catheteriza- tion. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71: 915 – 8.
 19. LASORDA DM, MOHSIN JC. Percutaneous Closure of Peri- valvular Mitral Regurgitation with an Amplatzer Occluder De- vice in a Patient with Both Prosthetic Mitral and Aortic Valves. J Interven Cardiol 2008; 21: 190–195.
 20. SWAANS MJ, POST MC, VAN DER VEN HA, HEIJMEN RH, BUDTS W, TEN BERG JM. Transapical treatment of paravalvular leaks in patients with a logistic euroscore of more than 15%: Acute and 3-month outcomes of a “proof of concept” study. Catheter Cardiovasc Inter 2011 Jul 29. Doi: 10.1002/ ccd.23264. [Epub ahead of print].
 21. YE J, CHEUNG A, LICHTENSTEIN SV, CARERE RG, THOMPSON CR, PASUPATI S, et al. Transapical aor- tic valve implantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 1194 – 6.
 22. YE J, CHEUNG A, LICHTENSTEIN SV, PASUPATI S, CA- RERE RG, THOMPSON CR, et al. Six – month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. European Journal of Cardio - thoracic Surgery 2007; 31: 16 – 21.
 23. CORTÉS M, GARCÍA E, GARCÍA-FERNANDEZ MA, GO- MEZ JJ, PEREZ-DAVID E, FERNÁNDEZ-AVILÉS F. Use- fulness of Transesophageal Echocardiography in Percutaneous Transcatheter Repairs of Paravalvular Mitral Regurgitation. Am J Cardiol 2008; 101: 382–386.



Dr. Sergio Morán.

Recibido el 31 de mayo de 2012 / Aceptado el 19 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 159

Dr. Eduardo Guarda S.
Editor
Revista Chilena de Cardiología

Estimado Editor:

En el volumen 31, Numero 1 de este año, fue publicado un interesante artículo por los investigadores Carlos Solar, Isabel Pizarro y Domingo Román, quienes comunican sus hallazgos respecto de cantidad de arsénico en muestras de tejido cardiovascular de pacientes sometidos a cirugía cardíaca ¹. Ellos concluyen que los altos niveles de arsénico encontrado en las muestras, reflejan el gran impacto de la contaminación de arsénico en tejidos de pacientes de la Región de Antofagasta. Agregan que esta contaminación sería agente causal de patología cardiovascular.

Apoyando esta hipótesis, quisiera compartir con nuestros lectores tres publicaciones nuestras que muestran evidencia clínica de patología cardiovascular en pacientes de dicha región tratados por nosotros y reportados en la literatura ^{2,3,4}.

1. Solar C, Pizarro I, Román D.: Presencia de altos niveles de arsénico en tejidos cardiovasculares de pacientes de áreas contaminadas en Chile. Rev.Chil.Cardiol. 2012 ; 31 : 41-47.
2. Moran S, Maturana G, Rosenberg H, Casanegra P y Dubernet J. Occlusions coronariennes liées à une intoxication arsenicale chronique. A propos de 2 cas opérés. Arch. Mal. Cœur 1977; 70:1115-1120.
3. Rosenberg H. Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. Arch. Pathol. 1974; 97:360.
4. Rosenberg H. Systemic arterial disease with myocardial infarction: report on two infants. Circulation 1973; 47:270.

Atentamente,

Dr. Sergio Moran V.
División de Enfermedades Cardiovasculares.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:

Dr. Sergio Moran V.
División de Enfermedades Cardiovasculares.
Pontificia Universidad Católica de Chile.



Instrucciones a los autores

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

Artículos

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

Página de Título

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

Resumen

El resumen deberá ser presentado en página separada.
Este no podrá contener más de 250 palabras, presentadas en párrafos separados de la siguiente forma: Antecedentes, Objetivos, Métodos, Resultados y Conclusiones. No emplee más de 4 abreviaturas debido a que se dificulta la lectura del texto; tampoco emplee tablas o figuras en el resumen.
Deberá adjuntarse, en lo posible, la respectiva traducción del resumen al inglés. De no ser posible, la Revista lo confeccionará.
Agregue 3 ó 4 palabras claves ("Key Words"), las cuales deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/ o en Google.

Introducción

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

Métodos

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

Resultados

Presente los resultados de manera lógica, secuencial, contestando prime-

ro al objetivo del estudio y luego a sus objetivos secundarios. No comente o discuta los resultados en esta sección.

Discusión

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

Referencias

Se ordenarán según aparezcan en el texto. No entregue más de 30 Referencias. Las referencias de las revistas se ordenarán de la siguiente forma: apellido e inicial de él o los autores, en mayúsculas; título del artículo, nombre de la revista (abreviado según Index Medicus), año, volumen y paginación. Se deben incluir los nombres de hasta 6 autores. En caso de existir más autores, sustituya al séptimo autor por "et al". Respecto de la puntuación en la lista de autores, no use puntos tras las iniciales; use comas para separar a los autores entre sí. Al indicar el volumen de la revista sólo se anota el número (numeración árabe). La paginación irá precedida por dos puntos; el volumen por punto y coma. Ejemplo:
1. STEELE A, GONZALEZ O, PEREZ R, MALUENDA I, RUBILAR D, ROJAS E, et al. Experiencia nacional en cardiopatía hipertensiva. Rev Chil Cardiol. 1982; 112: 118-125.

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

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

Tablas y Figuras

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

Las figuras 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:

Al igual que el resto de las Revistas de Cardiología Iberoamericanas, nuestra revista se comprometió a vigilar el carácter académico de nuestras publicaciones. Por esta razón, a contar del número 3 del 2012 todos los autores que publiquen en la Revista Chilena de Cardiología deberán adjuntar el formulario en PDF, que corresponde a una adaptación en español del ICJME, y que debe ser bajada desde nuestro sitio web: <http://www.sochicar.cl>, 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 que sea relevante.

