



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Gabrielli L et al. Remodelado auricular en atletas: Estudio con speckle tracking 2D.
- Galdames K et al. Doppler tisular en HTA con fracción de eyección normal
- Bello F et al. Terremoto 2010 y lesiones subepicárdicas
- Sepúlveda P et al. Registro GEMI: Shock cardiogénico en IAM c/SDST

Investigación Básica

- Moya J et al. Angiotensina-(1-9) disminuye el remodelamiento cardiovascular hipertensivo

Editorial

- Yañez F. “Corazón de atleta”

Artículo de revisión

- Isa R. Prevención de embolias en fibrilación auricular

Prevención Cardiovascular

- Bastías E et al. Estatinas y riesgo de Diabetes

Artículos especiales: Formación de Especialistas en Chile

- López JM. Certificación y recertificación de especialistas en Chile
- Chamorro H. Mención en cardiología intervencional

Imágenes en cardiología

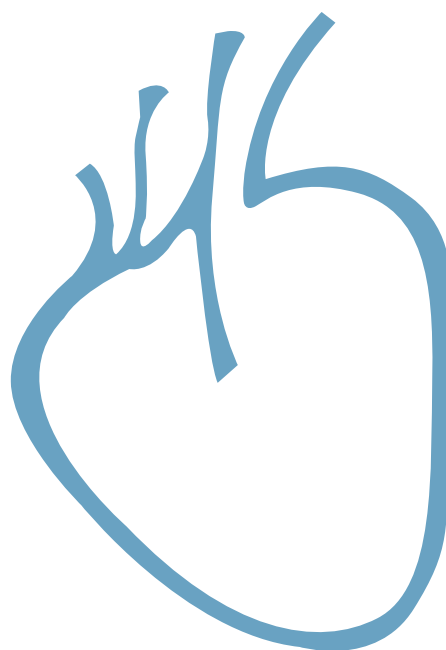
- Martínez G et al. Angiografía Rotacional y Road Mapping en coartación aórtica

Casos clínicos

- Muñoz C et al. Reemplazo de la raíz aórtica y preservación de la válvula en disección tipo A
- Pacheco C et al. Tako-tsubo apical y medio-ventricular
- Soto G et al. Trombosis “muy tardía” de stent



Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular



Un cerebro sano, merece un corazón sano

La confianza y calidad de siempre, ahora suma una nueva presentación.



**Nueva
325 EC**



NOVEDAD: Xarelto® 15 mg y 20 mg en la prevención de ACV y Embolismo Sistémico en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular.

Construyendo protección completa

EFICACIA

ALTAMENTE EFECTIVO, EL PRIMER INHIBIDOR DE FACTOR Xa ORAL CON UN PERFIL CARDIOVASCULAR CONVINCENTE

- Protección contra accidente cerebrovascular y embolismo sistémico^{1*}
- Sin incremento en IM^{1,2}

SEGURIDAD

AÑADIENDO PROTECCIÓN AL REDUCIR LOS SANGRADOS MÁS TEMIDOS

- Reduce significativamente la HIC y el sangrado fatal¹
- Tasa de sangrado general similar comparado con warfarina¹

RIESGO-BENEFICIO

CONTRIBUYENDO A LA PROTECCIÓN TOTAL DEL PACIENTE

- Balance tranquilizador de eficacia y seguridad¹
- Estudiado en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos con comorbilidades comunes¹

SIMPLE

UNA TABLETA, UNA VEZ AL DÍA: CONTRIBUYENDO A LA SIMPLICIDAD EN LA PREVENCIÓN

- Dosis fija simple; dosis específica para pacientes con insuficiencia renal moderada³
- Sin monitoreo de coagulación; bien tolerado³



Xarelto® 20mg (Xarelto® 15 mg), Una Tableta, Una vez al día: Simple protección para más pacientes

Protección con una dosis fija simple³

Una tableta de 20mg, una vez al día, para sus pacientes con FA en quienes las guías indican anticoagulación³

Xarelto® tabletas de 15 y 20 mg deben ser ingeridas con alimentos

Una tableta de 15mg, una vez al día, para sus pacientes con FA e insuficiencia renal moderada³

Simple de iniciar

Simple de cumplir

- ◆ Para sus nuevos pacientes con FA, Xarelto® (Rivaroxabán) proporciona protección desde el día uno³
- ◆ Para pacientes con FA que toman AVK, suspender el tratamiento con AVK. Una vez que el INR sea menor o igual a 3.0, iniciar Xarelto® (Rivaroxabán)³

• IM = Infarto al Miocardio • HIC = Hemorragia intracranial • AVK = antagonista de vitamina K

Xarelto® (Rivaroxabán) no se recomienda para pacientes con prótesis de válvulas cardíacas.

¹Insuficiencia renal moderada=depuración de creatinina 50-30 mL/min.

²El INR no es una medida dependiente de la actividad anticoagulante de Xarelto®, no debe ser usado para evaluar la misma.

Xarelto® 15 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 15-29 mL/min) y no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min.

³Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. 2. Data on file. Bayer Pharma AG, Berlin, Germany. 3. Xarelto [summary of product characteristics]. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; November 2011.

Primer Inhibidor Oral Directo del Factor Xa

Xarelto®
rivaroxabán

Simple protección para más pacientes



Bayer HealthCare

Para mayor información visite www.bayerpharma.cl





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

-
- *Remodelado auricular adverso en atletas de alto rendimiento: Estudio de deformación auricular con speckle tracking 2D.* 176
Gabrielli L, Montserrat S, Bijmens B, Brambila C, Gutiérrez J, Mont L, Vidal B, Azqueta M, Paré C, Brugada J, Süges M.
-
- *Doppler tisular: velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole en pacientes con hipertensión arterial con fracción de eyección conservada.* 184
Galdames K, Torres J, Goldsack ME, Piñats F, Solar F, Olivares F, Tabilo P, Poblete A.
-
- *Terremoto 2010: impacto en la incidencia de lesiones subepicárdicas. experiencia en telemedicina* 189
Bello F, Adriazola P, Escobar E, Pavlov E, Mezzano G, Lama D.
-
- *Características clínicas y tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio con Supradesnivel ST y Shock Cardiogénico: 9 años del registro GEMI.* 194
Sepúlveda P, Nazzal C, Soto G, Prieto V, Sanhueza P, Campos P, Schacht ME, Delgado M, Bartolucci J, Corbalán R.
-



Investigación Básica

- *Angiotensina-(1-9) disminuye el remodelamiento cardiovascular hipertensivo independiente de los niveles de ECA y de angiotensina II.* 202
Moya J, Novoa U, Godoy I, Chiong M, Lavandero S, Jalil J, Ocaranza MP

Editorial

- *Síndrome corazón de atleta: historia, manifestaciones morfológicas e implicancias clínicas.* 215
Yañez F.

Artículo de revisión

- *Prevención de Complicaciones Cardioembólicas en la Fibrilación Auricular* 226
Isa R.

Prevención Cardiovascular

- *Estatinas y Riesgo de Diabetes* 232
Bastías E, Novik V, Ceriani A.

Artículos especiales: Formación de Especialistas en Chile

- *Certificación y Recertificación de Especialistas: Una mirada desde CONACEM* 238
López JM.
- *Certificación de la mención de cardiología intervencional por conacem* 243
Chamorro H.



Imágenes en cardiología

- *Angiografía Rotacional y Road Mapping como ayuda para intervenciones percutáneas complejas. El caso de una Coartación Aórtica.* 247
Martínez G, Vergara F, Martínez A.

Casos clínicos

- *Reemplazo de la Raíz Aórtica y de la Aorta Ascendente con Preservación de la Válvula en Disección Aguda Tipo A, a propósito de tres casos.* 250
Muñoz C, Morán S, Garayar B, Zalaquett R.
- *Síndrome de tako-tsubo apical y medio-ventricular: reporte de 2 casos y revisión de la literatura.* 257
Pacheco C, Ramírez G, Maragaño P.
- *Trombosis “extremadamente” tardía de stent.* 263
Soto G, Sepúlveda P, Donoso H, Puentes A, Bellet A, Albisú G, Aguayo R, Dighero H.



Summary

Clinical Research

-
- Adverse left atrial remodeling in highly trained athletes. An echocardiography study using 2D speckle tracking. 176
Gabrielli L, Montserrat S, Bijnens B, Brambila C, Gutiérrez J, Mont L, Vidal B, Azqueta M, Paré C, Brugada J, Sitges M.

 - Tissue Doppler - myocardial systolic velocity in patients with arterial hypertension and preserved ejection fraction. 184
Galdames K, Torres J, Goldsack ME, Piñats F, Solar F, Olivares F, Tabilo P, Poblete A.

 - Impact of the 2010 earthquake and tsunami in Chile: a telemedicine evaluation of subepicardial lesions. 189
Bello F, Adriaola P, Escobar E, Pavlov E, Mezzano G, Lama D.

 - Clinical characteristics and treatment of patients with myocardial infarction with ST elevation and cardiogenic shock. Data from the Chilean Society of Cardiology Registry (GEMI) 2001-2009. 194
Sepúlveda P, Nazzari C, Soto G, Prieto V, Sanhueza P, Campos P, Schacht ME, Delgado M, Bartolucci J, Corbalán R.
-



Basic Research

- Angiotensin-(1-9) reduces hypertensive cardiovascular remodeling independent of ACE and Ang II levels. 202
Moya J, Novoa U, Godoy I, Chiong M, Lavandero S, Jalil J, Ocaranza MP.

Editorial

- Athlete's heart syndrome. 215
Yañez F.

Review article

- Prevention of cardioembolic events in atrial fibrillation. 226
Isa R.

Preventive Cardiology

- Use of statins and the risk of new onset Diabetes Mellitus. 232
Bastías E, Novik V, Ceriani A.

Special Articles:

- Certification and Recertification of medical specialists in Chile. A CONACEM's perspective. 238
López JM.
- Certification of the subspecialty Interventional Cardiology. A CONACEM's perspective. 243
Chamorro H.



Images in Cardiology

- Usefulness of rotational angiography and road mapping in coarctation of the aorta. 247
Martínez G, Vergara F, Martínez A.

Clinical Cases

- Replacement of the aortic root and ascending aorta with valve sparing in acute dissection type A. 250
Muñoz C, Morán S, Garayar B, Zalaquett R.
- Two cases of apical and mid ventricular Tako-Tsubo. 257
Pacheco C, Ramírez G, Maragaño P.
- “Extremely” late stent thrombosi. 263
Soto G, Sepúlveda P, Donoso H, Puentes A, Bellet A, Albisú G, Aguayo R, Dighero H.





Remodelado auricular adverso en atletas de alto rendimiento: Estudio de deformación auricular con Speckle Tracking 2D.

Luigi Gabrielli^{1,2}, Silvia Montserrat¹, Bart Bijnens^{3,4}, Carlos Brambila¹, Nicolás Duchateau¹, Beatriz Merino¹, Josep Gutierrez¹, Lluís Mont¹, Bárbara Vidal¹, Manel Azqueta¹, Carles Paré¹, Josep Brugada¹, Marta Sitges¹.

1. Instituto Clínico del Tórax, Hospital Clínic, ¹IDIBAPS, Universidad de Barcelona. España. ¹IDIBAPS-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
2. División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. España.
4. ICREA (Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats), Barcelona, España.

Recibido el 24 de octubre 2012 / Aceptado el 15 de noviembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 176 - 183

Introducción: Atletas de alto rendimiento tienen un riesgo aumentado de desarrollar fibrilación auricular (FA) y flutter. La dilatación y disfunción auricular podrían ser el sustrato subyacente para este incremento en el riesgo. El objetivo fue analizar y relacionar el tamaño y deformación auricular en un grupo seleccionado de atletas y en pacientes con FA paroxística.

Métodos: Se incluyeron 20 jugadores de balón-mano profesionales y 20 controles sedentarios, pareados por edad y sexo, junto a 18 pacientes con FA paroxística. En todos los sujetos se realizó un estudio ecocardiográfico bidimensional con evaluación de las dimensiones y de la deformación (post contracción auricular) por strain (Sa) y strain rate (SRa) de la aurícula izquierda (AI).

Resultados: El volumen AI fue significativamente mayor en atletas y pacientes con FA respecto de los controles ($36 \pm 1,7$ ml/m²; $36 \pm 2,3$ ml/m² y 24 ± 1 ml/m²,

$p < 0,01$; respectivamente). El SaAI y SRaAI durante la contracción auricular estaban disminuidos en los pacientes con FA paroxística respecto de atletas y controles ($-10,6 \pm 0,2$ %; $-12,2 \pm 0,4$ % y $-14,5 \pm 0,5$ %, $p < 0,01$ para SaAI y $-1,2 \pm 0,08$ sec⁻¹; $-1,5 \pm 0,12$ sec⁻¹; $-1,7 \pm 0,13$ sec⁻¹, $p = 0,04$ para SRaAI, respectivamente). Los atletas con un volumen AI ≥ 40 ml/m² ($n=7$) mostraron valores reducidos de SaAI comparados con atletas con un volumen AI < 40 ml/m² ($-10,3 \pm 0,4$ % versus $-13,0 \pm 0,5$ %, $p < 0,01$) y éstos fueron similares a los pacientes con FA ($-10,3 \pm 0,4$ % versus $-10,6 \pm 0,2$ %, $p = 0,6$).

Conclusiones: Una proporción de atletas con dilatación AI presentan evidencia de disfunción contráctil de la AI, caracterizado por valores de strain disminuidos que son similares a los de pacientes con FA paroxística. Esto podría corresponder a un sustrato para el desarrollo posterior de arritmias auriculares en estos atletas.

Correspondencia:

Marta Sitges, MD, PhD
Departamento de Cardiología; Instituto del Tórax
Hospital Clínic
Villarroel 136, 08036 Barcelona, Spain



Adverse left atrial remodeling in highly trained athletes. An echocardiography study using 2D speckle tracking

Background: Highly trained athletes are at increased risk of atrial fibrillation (AF) and flutter. Atrial dilatation and dysfunction might be the underlying substrate for the increased risk. The aim of the present study was to relate atrial size and deformation in a selected group of highly trained athletes and patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF).

Methods: 20 professional male hand-ball players, 18 patients with PAF and 20 healthy age-matched, non-sportive males were compared. All subjects underwent a transthoracic echocardiogram with evaluation of left atrial (LA) dimensions. Left atrial strain (LASa) and strain rate (LASRa) derived from speckle tracking were used to evaluate LA deformation post atrial contraction.

Results: LA volumes were significantly larger in athletes and PAF patients compared to controls (36 ± 1.7 ml/m²; 36 ± 2.3 ml/m² and 24 ± 1 ml/m², res-

pectively, $p < 0.01$). LASa and LASRa during active atrial contraction were decreased in PAF patients compared to athletes and controls (-10.6 ± 0.2 %; -12.2 ± 0.4 % and -14.5 ± 0.5 %, $p < 0.01$ for LASa and -1.2 ± 0.08 sec⁻¹; -1.5 ± 0.12 sec⁻¹; -1.7 ± 0.13 sec⁻¹, $p = 0.04$ for LASRa respectively). Athletes with LA volume ≥ 40 ml/m² ($n=7$) showed reduced LASa compared to athletes with LA volume < 40 ml/m² (-10.3 ± 0.4 % versus -13.0 ± 0.5 %, $p < 0.01$). PAF patients had LASa values similar to those of subjects with normal LA volume.

Conclusion: Athletes with increased LA volume exhibit lower strain parameters compared to subjects with PAF. It is postulated that measurement of LA strain may be used to predict development of AF in highly trained athletes.

Key words: left atria strain, athletes, paroxysmal atrial fibrillation

Introducción

Diversos estudios observacionales han mostrado una prevalencia aumentada de fibrilación auricular (FA) y flutter auricular en atletas de alto rendimiento, respecto a la población general¹⁻⁵. Un meta-análisis de estos estudios mostró que los atletas de alto rendimiento tienen 5 veces el riesgo de desarrollar FA respecto a la población general de la misma edad y sexo⁶. La etiología de la FA en este subgrupo de sujetos está pobremente entendida y se han propuesto diversas teorías⁷. Entre estas cabe mencionar: un tono vagal aumentado que lleva a bradicardia y dispersión de la repolarización auricular con el consecuente aumento en la susceptibilidad a desarrollar FA,⁸ así como el proceso de remodelado de la aurícula izquierda (AI) que lleva a dilatación y posiblemente a disfunción auricular⁹⁻¹¹.

En los últimos años, el análisis de la deformación miocárdica (strain (S) y strain rate (SR)) basado en ecocardiografía bidimensional (speckle tracking 2D), han aparecido como métodos novedosos para la evaluación de la función auricular¹². El speckle tracking es una herramienta ecocardiográfica que permite el seguimiento cuadro a cuadro del patrón de los marcadores acústicos naturales o "spec-

kles" (granulado) en modo B convencional, permitiendo la cuantificación de la deformación miocárdica¹². El S y SR de la AI se han descrito como predictores de ocurrencia de FA en diferentes situaciones clínicas como FA paroxística¹³, ablación de venas pulmonares¹⁴ y cirugía de revascularización miocárdica¹⁵.

El objetivo del estudio fue analizar el tamaño y función de la AI en un grupo seleccionado de deportistas de alto rendimiento y en un grupo de pacientes con FA paroxística diagnosticada, en comparación con un grupo de sujetos sanos, para analizar su potencial rol en la evaluación del sustrato arritmogénico.

Métodos

Diseño y población de estudio

Corresponde a un estudio transversal que compara tres grupos de sujetos hombres: 20 atletas en actividad que pertenecen a un equipo profesional de balón-mano, 18 pacientes con FA paroxística y 20 sujetos sedentarios pareados por edad y sexo con el grupo de atletas (grupo control). Todos los participantes se encontraban en ritmo sinusal al momento de la inclusión en el estudio. El grupo de atletas tenía un promedio de entrenamiento de 15

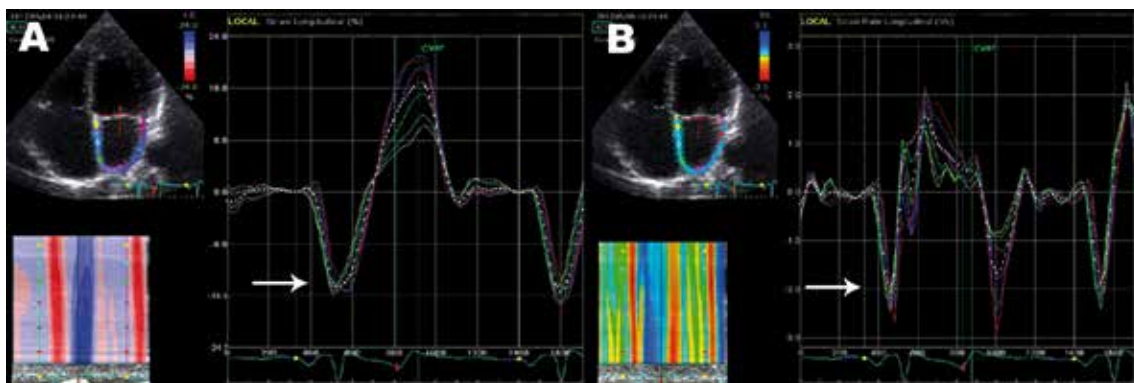


Figura 1A. Se muestra la curva de strain auricular izquierdo y mediante el trazado electrocardiográfico se logra identificar (flecha) el porcentaje de deformación que se produce durante el sístole auricular (SaAI) y durante el sístole ventricular (SsAI). 1B. Similar a lo descrito para la curva de strain, aquí observamos la curva de strain rate. La flecha señala la velocidad de deformación que se produce durante la contracción auricular (SRaAI).

horas semanales durante el último año, período en el cual se había descartado el diagnóstico de hipertensión u otra cardiopatía mediante controles médicos frecuentes. En el grupo de pacientes con FA paroxística, el diagnóstico se documentó mediante electrocardiograma o holter de arritmias 24 horas, todos eran normotensos y no tenían enfermedad coronaria ni enfermedad valvular significativa. Todos los controles eran sujetos sanos, asintomáticos y no participaban en actividades deportivas recreativas ni competitivas.

Ecocardiografía

En todos los sujetos se realizó un estudio ecocardiográfico bidimensional completo utilizando un equipo disponible comercialmente (Vivid Q, General Electric Medical Health) empleando un transductor de 2,5-MHz (M4S, General Electric Medical Health). Se emplearon las visiones ecocardiográficas habituales, incluyendo la ventana apical en 4 y 2 cámaras con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Las imágenes fueron analizadas off-line utilizando un software disponible comercialmente (EhoPac versión 108.1.6, General Electric, Milwaukee, USA). Las mediciones del ventrículo izquierdo (VI) y AI fueron realizadas de acuerdo con las recomendaciones de la American Society of Echocardiography¹⁶. La masa del VI fue calculada mediante la fórmula de Devereux y la fracción de eyección de VI (FEVI) fue estimada con el método de Simpson biplano. Se registraron, en la ventana apical 4 cámaras, las velocidades de llenado transmitral mediante Doppler pulsado y las velocidades del anillo septal y lateral mitral utilizando Doppler tisular. El volumen de la AI fue calculado utilizando la visión de 4 y 2 cámaras usando

el método biplano de discos. Se estableció un corte de 4 mL/m² para definir dilatación auricular severa¹⁶. Todas las medidas fueron indexadas por superficie corporal.

Strain y Strain rate auricular izquierdo.

El S y SR de ambas aurículas fue analizado off-line mediante la utilización de un software disponible comercialmente (2Dstrain, EchoPac versión 108.1.6, General Electric, Milwaukee, USA). El borde endocárdico se trazó manualmente y el S y SR se determinaron estableciendo como punto de referencia el inicio de la onda P en el electrocardiograma de superficie. Esto permite reconocer el pico de la onda sistólica positiva en el análisis de las curvas de strain (SsAI) y el pico de la onda negativa post contracción auricular (SaAI). Del mismo modo, para el análisis de las curvas de strain rate, se identificó el pico de la onda sistólica (SRsAI) y el pico de la onda negativa post contracción auricular (SRaAI). (Figura 1). El software divide la aurícula en 6 segmentos y para efectos del análisis se consideró el promedio entre éstos.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se expresaron como promedios \pm error estandar (EE) y se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluación de normalidad. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante Chi-cuadrado o test de Fisher. Las variables continuas se compararon mediante T-test o Mann-Whitney U test según correspondía. Para la comparación entre los tres grupos de estudio se utilizó análisis de varianza (ANOVA) de una cola y test post-hoc de Bonferroni. La reproducibilidad intra e



inter-observador fue analizada con el método de Bland-Altman y para esto las mediciones de S y SR auricular fueron realizadas por dos observadores independientes y uno de ellos realizó las mediciones en dos oportunidades para estudiar la variabilidad intraobservador. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Todos los datos se analizaron utilizando el software SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA).

Resultados

Todos los participantes eran hombres y la edad fue similar entre atletas y controles y fue significativamente mayor en los pacientes con FA paroxística. La frecuencia cardíaca fue significativamente menor en los atletas respecto los otros grupos. (Tabla 1).

	Controles (20)	Atletas (20)	FA (18)	p (ANOVA)
Edad (años)	27 ± 0,7	28 ± 0,8	50 ± 2 *	< 0,01
IMC (kg/m ²)	23 ± 0,6	25 ± 0,5	25 ± 0,9	0,06
SC (m ²)	1,8 ± 0,02	2,2 ± 0,03 *	1,9 ± 0,02	< 0,01
FC (lpm)	76 ± 6	55 ± 5 *	80 ± 6	< 0,01

*p < 0,05 versus los otros grupos post ANOVA significativo.
Abreviaciones: FA, fibrilación auricular; IMC, índice de masa corporal; SC, superficie corporal; FC, frecuencia cardíaca.

Los diámetros de fin de diástole y la fracción de eyección del VI fue similar entre los grupos, la masa del VI fue significativamente mayor en atletas respecto los pacientes con FA paroxística y los controles (116 + 4 g/m²; 101 ± 3,6 g/m² y 86 + 2 g/m², $p < 0,01$; respectivamente). Los pacientes con FA presentaron una velocidad de la onda A del llenado transmitral significativamente mayor y una onda e' del anillo lateral mitral significativamente menor respecto de los controles y atletas. El volumen máximo AI se encontró aumentado en atletas y pacientes con FA respecto del grupo control (36 + 1,7 ml/m²; 36 ± 2,3 ml/m² y 24 + 1 ml/m², $p < 0,01$; respectivamente). (Tabla 2)

Globalmente los atletas y controles presentaron valores similares de SsAI, SRsAI, SRaAI, y estos fueron significativamente mayores respecto de los pacientes con FA. Además los atletas presentaron valores de SaAI menores que los controles y significativamente mayores que los pacientes con FA paroxística (Tabla 3). Además, los atletas presentaron valores de SaAI menores que los controles

	Controles (n = 20)	Atletas (n = 20)	FA (n = 18)	p (ANOVA)
Diámetro de FDVI (cm)	5,1 ± 0,09	5,3 ± 0,1	5,0 ± 0,1	0,1
Masa VI indexada (grs/m ²)	86 ± 2	116 ± 4 *	101 ± 3,9	< 0,01
FEVI (%)	59 ± 0,8	57 ± 1	54 ± 2	0,2
Diámetro antero-posterior AI (cm)	3,5 ± 0,06 *	4,1 ± 0,07	3,9 ± 1,3	< 0,01
Área AI indexada (cms ² /m ²)	8,6 ± 0,2 *	10,1 ± 0,3	11,2 ± 0,6	< 0,01
Volumen AI indexado (mL/m ²)	24 ± 1 *	36 ± 1,7	36 ± 2,3	< 0,01
Velocidad onda E (cm/s)	78 ± 3	79 ± 3	77 ± 4,4	0,9
Velocidad onda A (cm/s)	37 ± 3	42 ± 1	67 ± 5,7 *	< 0,01
Velocidad e' lateral (cm/s)	13,2 ± 0,2	13,1 ± 0,4	10,2 ± 0,6 *	0,01

*p < 0,05 versus los otros grupos post ANOVA significativo

Abreviaciones: FDVI, fin de diástole del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; e' lateral, velocidad del anillo mitral lateral por Doppler tisular.

	Controles (20)	Atletas (20)	FA (18)	p (ANOVA)
SsAI (%)	36,2 ± 1,5	35,9 ± 1,2	23,2 ± 1,1*	< 0,01
SaAI (%)	-14,5 ± 0,5**	-12,2 ± 0,4***	-10,6 ± 0,2*	< 0,01
SRsAI (1/s)	1,8 ± 1,10	1,6 ± 0,09	1,2 ± 0,07*	< 0,01
SRaAI (1/s)	-1,7 ± 0,13	-1,5 ± 0,12	-1,2 ± 0,08*	0,04

* p < 0,05 versus controles y atletas post ANOVA significativo.
** p < 0,05 versus atletas y pacientes con FA post ANOVA significativo.
*** p < 0,05 versus controles y pacientes con FA post ANOVA significativo
Abreviaciones: SsAI, strain sistólico pico auricular izquierdo (sístole ventricular); SaAI, strain pico post contracción auricular; SRsAI, strain rate sistólico pico auricular izquierdo (sístole ventricular); SRaAI, strain rate pico post contracción auricular.

significativamente mayores que los atletas.

Entre los atletas, aquellos con volúmenes auriculares mayores presentaron menor deformación durante la contracción auricular y estos valores fueron similares a los pacientes con FA paroxística (Figura 2A y 2B). Los atletas con un volumen AI ≥ 40 mL/m² (n=7) presentaron valores reducidos de SaAI, SRaAI respecto de los atletas con un volumen AI < 40 mL/m² (-10,3 ± 0,4% versus -13,0 ± 0,5%, $p < 0,01$ y -1,02 ± 0,05 s⁻¹ versus -1,66 ± 0,15 s⁻¹, respectivamente, $p=0,03$). Los atletas con un volumen AI ≥ 40 mL/m² presentaron valores similares de SaAI y SRaAI respecto de los pacientes con FA (-10,3 ± 0,4% versus -10,6 ± 0,2%, $p = 0,6$ y -1,1 ± 0,09 s⁻¹ versus -1,3 ± 0,08 s⁻¹, respectivamente, $p=0,1$) y valores significativamente mayores de SsAI y SRsAI (35 ± 1,5% versus 23 ± 1%, $p < 0,01$ y 1,5 ± 0,1 s⁻¹ versus 1,2 ± 0,07, $p = 0,02$; respectivamente), $p=0,02$).

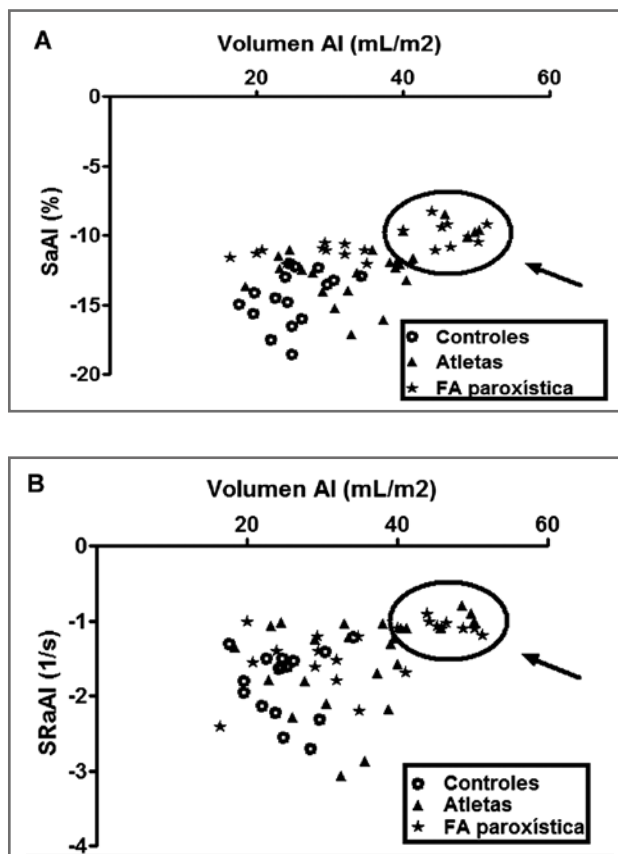


Figura 2A. Se observa el gráfico de SaAI según el volumen AI en los tres grupos. El círculo muestra a un grupo de atletas con dilatación AI y menor deformación durante la contracción auricular siendo similar a la de los pacientes con FA paroxística. 2B. Se observa el gráfico de SRaAI según el volumen AI en los tres grupos. Del mismo modo se señala el grupo de atletas con menor velocidad de deformación durante la contracción auricular.

Estudio de reproducibilidad del strain y strain rate auricular.

La concordancia interobservador e intraobservador para el S y SR auricular fue determinada mediante un re-análisis off-line en 10 sujetos seleccionados al azar. La diferencia media para la concordancia interobservador para el S AI fue -0,17% ((intervalo de confianza (IC) 95%, -0,56 - 0,22%) para SaAI y -0,3% (IC 95%, -2,8 - 2,3%) para SsAI. La diferencia media para la concordancia intraobservador para el S AI fue -0,02% (IC 95%, -0,3 - -0,26%) para SaAI y -0,09% (IC 95%, -1,49 - 1,31%) para SsAI. La diferencia media para la concordancia interobservador para el SR AI fue -0,06 sec-1 (IC 95%, -0,27 - 0,15 sec-1)

para SRaAI y 0,02 sec-1 (IC 95%, -0,12 - 0,15 sec-1) para SRsAI. La diferencia media para la concordancia intraobservador para el SR AI fue 0,05 sec-1 (IC 95%, -0,16 - 0,25 sec-1) para SRaAI y 0,02 sec-1 (IC 95% -0,06 - 0,1 sec-1) para SRsAI.

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio son que el análisis de las dimensiones y función auricular con técnicas de deformación miocárdica muestran un subgrupo de atletas con dilatación auricular severa que tienen evidencia de menor deformación miocárdica durante la contracción auricular y estos valores son similares a los de pacientes con FA paroxística de mayor edad. Esto podría constituir un sustrato que explique el riesgo aumentado de arritmias auriculares que se observa en esta población.

Diversos estudios han mostrado una mayor incidencia de arritmias auriculares en atletas⁶. En 10 años de seguimiento a deportistas altamente entrenados, la incidencia de FA fue 5,3% comparado a un 0,9% en controles pareados por edad y sexo¹⁷. Otro estudio que incluyó 183 individuos que corrieron la maratón de Barcelona en 1992 y 290 individuos sedentarios sanos mostró, luego de 10 años de seguimiento, una incidencia anual de FA de 0,43/100 y 0,11/100 respectivamente⁵.

El remodelado estructural de las aurículas es el mecanismo principal para la iniciación y persistencia de la FA¹⁸. Se ha reportado que la AI se encuentra dilatada hasta en un 20% de atletas competitivos⁹, pero no todos estos sujetos desarrollan FA y, en este sentido, se han propuesto otros mecanismos para explicar el desarrollo de la arritmia como el incremento del tono parasimpático, reducción del tono simpático, aumento del tamaño e inflamación del tejido auricular¹⁹. En diversas situaciones clínicas, la dilatación y disfunción auricular izquierda están asociadas a una disfunción diastólica del VI a consecuencia de hipertrofia VI y en estos escenarios el riesgo de desarrollar FA y embolia relacionada con ésta, es mucho más elevado²⁰. El remodelado AI asociado al deporte de alto rendimiento es consecuencia de una adaptación fisiológica al ejercicio y entrenamiento crónico, y no una consecuencia de presiones de llenado elevadas del VI por disfunción diastólica²¹ concordando con un riesgo levemente elevado de desarrollar FA⁵. En nuestro estudio los atletas con dilatación auricular severa mostraron una deformación auricular durante el sístole ventricular (SsAI y SRsAI) similar a los controles, concordante con otros reportes²² y significativamente



mayor que los pacientes con FA y esto estaría relacionado a una mayor rigidez y fibrosis AI en los pacientes con FA paroxística y permanente²³. Más aún, otros estudios correlacionan valores disminuidos de SsAI con velocidades disminuidas del Doppler tisular del anillo mitral y con presiones de llenado del VI elevadas²⁴⁻²⁶. Esto último, concuerda con los hallazgos de nuestro estudio que muestran una función diastólica y los valores de SsAI y SRsAI similares entre controles y atletas.

En un modelo animal de entrenamiento crónico se demostró que la dilatación auricular está asociada a un aumento del contenido de colágeno y marcadores miocárdicos de fibrosis en ambas aurículas. Además, estos marcadores histológicos y moleculares se asociaron a una mayor inducibilidad de arritmias auriculares²⁷. Otros cambios estructurales, observados en modelos animales con o sin patología cardiovascular subyacente, como consecuencia de situaciones de sobrecarga incluyen: dilatación auricular, hipertrofia celular, dediferenciación, fibrosis, apoptosis y pérdida del aparato contráctil²⁸. La mayoría de estos cambios estructurales mencionados podrían tener un impacto significativo en la función auricular, especialmente en lo relacionado a la deformación durante la contracción auricular, evidenciado por los hallazgos de nuestro estudio. Estas alteraciones de la función auricular en sujetos con

dilatación auricular importante no son evaluadas en un examen ecocardiográfico habitual y el análisis de la deformación auricular podría contribuir en la identificación de sujetos con un riesgo más elevado de desarrollar arritmias auriculares en el seguimiento.

Para nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa la función auricular en atletas altamente entrenados y que muestra que algunos de ellos podrían tener disfunción auricular, sobrepasando la pura adaptación al entrenamiento crónico. Porqué algunos atletas con similares niveles de sobrecarga presentan distintos grados de dilatación, función auricular y algunos desarrollen o no arritmias auriculares, sigue siendo una pregunta sin respuesta. Puede que algunos atletas tengan otros factores predisponentes que aumenten el riesgo de remodelado auricular patológico e incrementen la vulnerabilidad para desarrollar arritmias auriculares. Algunos de estos factores podrían ser: la estatura²⁹ el grado de incremento de peso con el entrenamiento, el uso de suplementos alimentarios, la respuesta presora y las presiones de llenado aumentadas con el esfuerzo.

Una importante limitación del presente estudio es el relativamente pequeño tamaño muestral; sin embargo, creemos que nuestros hallazgos son suficientemente robustos para generar hipótesis a corroborar en un estudio mayor.



Referencias

1. KANNEL WB, BENJAMIN EJ, LEVY D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population basis estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2-9N.
2. FURLANELLO F, BERTOLDI A, DALLAGO M, GALASSI A, FERNANDO M, BIFFI A, et al. Atrial fibrillation in elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:563-8.
3. HOOD S, NORTHCOLE R. Cardiac Assessment of veteran endurance athletes: a 12 years follow-up study. *Br J Sports Med* 1999;33:239-43.
4. ELOSUA R, ARQUER A, MONT L, SAMBOLA A, MOLINA L, GARCÍA-MORAN E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case control study. *Int J Cardiol* 2006;108:332-7.
5. MOLINAL, MONT L, MARRUGAT J, BERRUEZO A, BRUGADA J, BRUGERA J, et al. Long term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow up study. *Europace* 2008;10:618-23.
6. ABDULLA J AND ROKKEDAL J. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156-1159.
7. TURAGAM M, VELAGAPUDI P, KOCHERIL A. Atrial fibrillation in athletes. *Am J Cardiol* 2012;109:296-302.
8. WILHELM M, ROTEN L, TANNER H, WILHELM I, SCHMID J, SANER H. Atrial remodeling, autonomic tone and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol* 2011;108:580-585.
9. PELLICIA A, MARON BJ, DI PAOLO FM, BIFFI A, QUATRINI FM, PISICCHIO C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Cardiol* 2005;46:690-6.
10. D'ANDREA A, DE CORATO G, SCARAFIL R, ROMANO S, REIGLER L, MITA C, et al. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two dimensional speckle strain study. *Br J Sports Med* 2008;42:696-702.
11. WALKER J, CALKINS H, NAZARIAN S. Evaluation of cardiac arrhythmia among athletes. *Am J Med.* 2010;123:1075-1081.
12. SARAIVA RM, DEMIRKOL S, BUAKHAMSRI A, GREENBERG N, PPOPOVIC SV, THOMAS JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;2:172-80.
13. TSAI WC, LEE CH, LIN CC, LIU YW, HUANG YY, LI WT, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography* 2009;26:1188-94.
14. SCHNEIDER C, MALISIUS R, KRAUSE K, LAMPE F, BAHLMANN E, BOCZOR S. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;20:1397-1409.
15. GABRIELLI L, CORBALAN R, CORDOVA S, HENRÍQUEZ A, MC NAB P, VERDEJO H, et al. Left Atrial Dysfunction Is a Predictor of Postcoronary Artery Bypass Atrial Fibrillation: Association of Left Atrial Strain and Strain Rate Assessed by Speckle Tracking. *Echocardiography.* 2011;28:1104-8.
16. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79-108.
17. MONT L, ELOUSAR, BRUGADA J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009;11:11-17.
18. STIGES M, TEIJEIRA VA, SCALISE A, VIDAL B, TAMBORERO D, COLLVINENT B, et al. Is there an anatomical substrate for idiopathic paroxysmal atrial fibrillation? A case control echocardiographic study. *Europace.* 2007;9:294-8.
19. SOROKIN AV, ARAUJO CG, ZWEIBEL S, THOMPSON PD. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med.* 2011;45:185-8.
20. LANIER GM, VAISHNAVA P, KOSMAS CE, WAGMAN G, HEINSCH R, VITTORIO TJ. An update on diastolic dysfunction. *Cardiol Rev.* 2012
21. D'ANDREA A, REIGLER L, COCCHIA R, SCARAFIL R, SALERNO G, GRAVINO R, et al. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Heart J* 2010;159:1155-61.
22. KUPPAHALLY SS, AKOUM N, BURGON NS, BADGER TJ, KHOLMOVSKI EG, VIJAYAKUMAR S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent



- atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodelling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*.2010;3:231-239
23. CAMELI M, LISI M, MONDILLO S, PADELETTI M, BALLELO P, TSIOLPAS C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular Ultrasound*.2010;8:14-23
24. WAKAMI K, OHTE N, ASADA K, FUKUTA H, GOTO T, MUKAI S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:847-851.
25. GUAN Z, ZHANG D, HUANG R, ZHANG F, WANG Q, GUO S. Association of left atrial myocardial function with left ventricular diastolic dysfunction in subjects with preserved systolic function: a strain rate imaging study. *Clin Cardiol*.2010;33:643-649.
26. BENITO B, GAY-JORDI G, SERRANO-MOLLAR A, GUASCH E, SHI Y, TARDIF JC et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*.2011;123:13-22.
27. MARGREET A, MAASS A, OBERDORF-MAASS S, VAN VELDHUISEN D, VAN GILST W, VAN GELDER I. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*.2010;89:754-765.
28. MONT L, TAMBORERO D, ELOSUAR, MOLINA I, COLLVINENT B, SITGES M et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*.2008;10:15-20.



Doppler Tisular: velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole en pacientes con hipertensión arterial con fracción de eyección conservada

Katia Galdames¹, Jorge Torres¹, María Ester Goldsack¹, Francisco Piñats¹, Felipe Solar², Felipe Olivaresa, Paz Tabiloa, Andrés Pobletea.

¹ Laboratorio de Ecocardiografía, Hospital Militar de Santiago, Santiago de Chile.

² Departamento de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

^a Alumnos de medicina, Universidad de Los Andes.

Recibido el 9 de julio 2012 / Aceptado el 31 de agosto 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 184 - 188

Antecedentes: El doppler tisular podría mejorar la evaluación pronóstica en pacientes hipertensos con función sistólica normal o aparentemente normal como en la disfunción diastólica. Valores bajos de velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole (Sm) están asociados con deterioro de la función sistólica, cardiopatía hipertensiva y mortalidad de causa cardíaca. No obstante, la asociación de la onda Sm con parámetros de aumento de presión de fin de diástole aún no es clara.

Objetivos: Estimar la asociación entre la onda Sm y diferentes parámetros ecocardiográficos morfológicos, de función sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión arterial que poseen fracción de eyección conservada.

Métodos: En un análisis retrospectivo de 1198 pacientes hipertensos (con fracción de eyección preser-

vada) entre los años 2007 y 2010, se evaluó onda Sm y su asociación con la fracción de eyección, índice de masa ventricular (IMV), volumen de aurícula izquierda indexado (VAI), presión de arteria pulmonar en sístole (PAPS) y la relación E/e'.

Resultados: Se observó una tendencia al descenso de la onda Sm a medida que aumenta el IMV ($p < 0,01$). De los pacientes con Sm < 6 cm/s, el 76,6% de presentó E/e' ≥ 13 cm/s ($p < 0,01$). Además, Sm normal se asoció con E/e' < 13 cm/s, VAI < 32 ml/m² y PAPS < 35 mmHg en un 93%, 71% y 92% respectivamente ($p < 0,01$).

Conclusiones: La medición de la onda Sm aporta valiosa información, no sólo de función sistólica, sino también de función diastólica, en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Correspondencia:

Nombre: Katia Alejandra Galdames Ibáñez
Dirección: Avenida Larraín 9100, La Reina
kgaldames@vtr.net



Tissue Doppler - myocardial systolic velocity in patients with arterial hypertension and preserved ejection fraction

Background: Tissue Doppler imaging (TDI) could improve the prognostic evaluation of patients with arterial hypertension in whom systolic function is normal as well as in those with diastolic dysfunction. Low values of peak systolic myocardial velocity (Sm) are associated with systolic function impairment, hypertensive cardiomyopathy and mortality from cardiac causes. Nevertheless, the association of Sm wave with increased end-diastolic pressure is not clear yet.

Aim: to estimate the correlation between Sm wave and several echocardiography morphologic and functional parameters in patients with arterial hypertension and preserved ejection fraction.

Methods: in a retrospective analysis (2007-2010) of 1198 hypertensive patients with preserved ejection fraction, Sm wave was evaluated and corre-

lated with ejection fraction, left ventricular mass index (VMI), left atrium indexed volume (LAIV), pulmonary artery systolic pressure (PAPs) and E/e' ratio.

Results: a decrease Sm was observed as VMI increased ($p < 0.01$). Among patients with Sm < 6 cm/s, 76.6% had E/e' > 13 ($p < 0.01$). Normal Sm values were observed in 93% of patients with E/e' ratio < 13 , 92% of patients with LAIV < 32 ml/m² and 71% of patients with PAPs < 35 mmHg ($p < 0.01$).

Conclusion: Sm wave measurement gives valuable information about systolic function as well as end-diastolic pressure in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy.

Keywords: Doppler echocardiography, left ventricular hypertrophy, ejection fraction.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema a nivel mundial y nacional, siendo el principal factor de riesgo para enfermedad coronaria y cerebrovascular¹. Aunque su prevalencia ha disminuido, se estima que uno de cada tres personas la padece, el 34,9% desconoce su condición y solamente el 16,5% tiene un control óptimo de presión arterial².

El Doppler Tisular (DT) podría complementar a la ecocardiografía convencional en la evaluación del paciente hipertenso. Wang et al. demostraron que parámetros del DT superaban a los de ecocardiografía convencional al momento de predecir resultados adversos en pacientes cardiopatas. Valores de Sm ≤ 5 cm/s se asociaron mayor mortalidad cardíaca, la que fue aún mayor con Sm ≤ 3 cm/s³. Posteriormente, Shin et al. observaron retrospectivamente mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con Sm < 5 cm/s en 148 pacientes con fibrilación

auricular y FE conservada⁴. Estudios adicionales apoyan el valor pronóstico de parámetros del DT en pacientes con insuficiencia cardíaca, IAM e HTA⁵⁻⁷. Pese a lo anterior, existe limitada evidencia que sustente específicamente su uso para evaluar función diastólica, siendo la relación E/e' el principal parámetro asociado a la presión de fin de diástole (PFD)⁸. Valores de E/e' ≤ 8 predicen PFD conservada, mientras que E/e' ≥ 13 se asocia a aumento en la PFD. Sin embargo, cuando se obtiene un valor intermedio, es decir entre 9-13, esta asociación disminuye y se requieren otros parámetros complementarios, entre ellos el VAI y PAPS⁸. De acuerdo con las Guías de Sociedad Americana de Cardiología valores intermedios de E/e' predicen PFD normal cuando el VAI es menor a 34 ml/m² y la PAPS es menor a 30 mmHg⁹. Valores normales de Sm podrían asociarse a PFD conservada, por lo que determinar su asociación podría ser una herramienta adicional en este subgrupo de pacientes. Finalmente, no existe evidencia en



nuestro medio que evalúe su utilidad como marcador precoz de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). El objetivo de este trabajo es determinar asociación entre la onda Sm y diferentes parámetros ecocardiográficos morfológicos, de función sistólica y diastólica en pacientes hipertensos con fracción de eyección preservada.

Método

Se realizó un análisis retrospectivo a 1198 pacientes hipertensos derivados para Ecocardiograma entre los años 2007 y 2010, en Hospital Militar de Santiago de Chile. Se incluyeron aquellos con FE mayor a 50%.

El examen fue realizado por 4 operadores, con experiencia tanto en la técnica convencional, como en el doppler tisular.

Se utilizó un Equipo GE Vivid 7, transductor 3.5mhz y Philips Ie33.

Mediante la técnica en Modo M se realizó la medición de diámetros y grosor de pared septal y posterior en Eje largo paraesternal. Se estimó el IMV por Fórmula de Devereaux. Mediante técnica 2D se estimó el volumen de aurícula izquierda indexado en 4C y 2C apical y se estimó PAPS de acuerdo al máximo gradiente transtricuspidio y presión auricular derecha.

Mediante doppler tisular se realizó la medición de la onda Sm, promediando el anillo mitral septal y lateral. Se determinó su asociación con la FE, la cual fue obtenida mediante el método de Simpson. Además, se determinó su asociación con el VAI, el IMV, la PAPS y la relación E/e', (promediando el anillo mitral septal y lateral).

Para medir la relación entre dos variables continuas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r), y para las variables cualitativas la prueba de chi-cuadrado. La diferencia de medias se analizó con la prueba t-student. Se consideró una significancia estadística del 5% (p<0,05).

Las mediciones fueron obtenidas de la base de datos del Laboratorio de Ecocardiografía, del Hospital Militar de Santiago y los datos fueron analizados mediante el programa computacional STATA 11.0.

Resultados

De 2063 hipertensos referidos para ecocardiografía, 1198 tenían FE mayor a 50% y determinación de la onda Sm y fueron incluidos en el análisis. La edad promedio fue de 66 años (DS 13,4), el 54% eran mujeres y la FE promedio fue de 66% (DS 6,0) (Tabla 1).

Un 29,3% presentó Sm <7,5 cm/s y no existió correlación estadísticamente significativa entre los valores de FE y onda Sm (r=0,09, p<0,01).

Se observó una tendencia significativa al descenso de la

Tabla 1: Características de la muestra

Variables	Promedio	DS	Mediana	Min	Máx
Edad (años)	66,18	13,5	67	18	96
FE (%)	66,55	6	66,5	51	85
Sm (cm/seg)	8,45	1,9	8	3	15
E/e'	9,68	4,8	8,6	3,4	53
VAI (ml/m2)	30,96	9,3	29	13	74
PAPS (mmHg)	29,34	6,5	28	16	70
IMV (g/m2)	108,91	31,2	105	50	292

FE: Fracción de eyección

Sm: Velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole

VAI: Volumen atrio izquierdo

PAPS: Presión media de arteria pulmonar en sístole

IMV: Índice de masa ventricular

DS: Desviación estándar

onda Sm a medida que aumenta el IMV, con valores de Sm $\geq 7,5$ cm/s (p<0,01). Cuando se analizó esta asociación en el subgrupo con Sm alterado, se observó que la tendencia fue estadísticamente significativa en hombres (p<0,01) (Tablas 2 y 3).

Tabla 2: Asociación entre Sm normal e IMV

IMV (g/m2)	Sm (cm/s)	DS	Valor p
MUJERES			
Normal (43-95)	8,90	1,87	p<0,01
Leve (96-108)	8,37	1,75	
Moderado (109-121)	8,39	2,07	
Severo (≥ 122)	7,90	1,88	
HOMBRES			
Normal (49-115)	8,7	1,86	p<0,01
Leve (116-131)	8,34	2,1	
Moderado (132-148)	7,73	1,67	
Severo (≥ 149)	7,75	1,94	

IMV: Índice de masa ventricular

Sm: Velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole

DS: Desviación estándar

Tabla 3: Asociación entre Sm alterado y aumento del IMV

IMV (g/m2)	Sm (cm/seg)	DS	Valor p
MUJERES			
Normal (43-95)	6,43	0,78	p= 0,057
Leve (96-108)	6,37	0,84	
Mod (109-121)	6,42	0,78	
Severo (≥ 122)	6,19	0,92	
HOMBRES			
Normal (49-115)	6,44	0,78	p<0,05
Leve (116-131)	6,27	0,86	
Mod (132-148)	6,18	1,03	
Severo (≥ 149)	6,15	0,87	

IMV: Índice de masa ventricular

Sm: Velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole

DS: Desviación estándar



En los pacientes con relación $E/e' \geq 13$, el 71,7% tuvo Sm alterada y se comprobó asociación ($p < 0,01$). De los pacientes con $Sm < 7,5$ cm/s, sólo el 40,5% presentó E/e' mayor o igual a 13. Sin embargo, este porcentaje aumenta al disminuir el nivel de corte de la onda Sm a < 6 cm/s, con el 76,6% de los pacientes presentando E/e' mayor o igual a 13 cm/s, siendo esta asociación significativa ($p < 0,01$) (Tabla 4).

Tabla 4: Porcentaje de pacientes con $E/e' \geq 13$ para diferentes puntos de cortes de Sm alterado.

	$E/e' \geq 13$ (%)	Valor p
$Sm \leq 7,5$	40,5	$p < 0,01$
$Sm < 6$	76,6	$p < 0,01$
$Sm < 5$	81,8	$p < 0,01$

Sm: Velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole.

Valores normales de onda Sm se asociaron con E/e' menor a 8 y 13, en 57,6% y 93,9% respectivamente ($p < 0,01$). Además, se observó asociación de Sm normal con VAI < 32 ml/m² y PAPS ≤ 35 mmHg en un 71% y 92%, respectivamente, todos con valores de $p < 0,01$. Finalmente, valores de $Sm \geq 7,5$ cm/s se asociaron en un 64,8% a relación $E/e' < 13$, VAI < 32 ml/m² y PAPS ≤ 35 mmHg ($p < 0,01$) (Tabla 5).

Tabla 5: Asociación entre Sm normal y parámetros de aumento de presión diastólica final.

	$Sm \geq 7,5$	Valor p
E/e' alterado		
$E/e' < 13$ (%)	93,94	$p < 0,01$
$E/e' < 8$ (%)	57,56	$p < 0,01$
VAI < 32 ml/m ² (%)	71,1%	$p < 0,01$
PAPS ≤ 35 mmHg (%)	92%	$p < 0,01$
$E/e' < 13$ + VAI < 32 ml/m² + PAPS ≤ 35 mmHg (%)	64,8%	$p < 0,01$

Sm: Velocidad de desplazamiento miocárdico en sístole

VAI: Volumen atrio izquierdo

PAPS: Presión sistólica de arteria pulmonar

Discusión

No existió relación entre valores de Sm y FE en este estudio, lo que difiere con lo reportado en la literatura¹⁰⁻¹². Alam, et al. estudiaron a 78 pacientes post infarto agudo al miocardio y observaron una importante correlación entre

los valores de Sm y la FE. Es más, valores de $Sm > 7,5$ cm/s presentaron una sensibilidad de 79% y especificidad de 88% para predecir FE conservada¹². Lo anterior se explica por el rol desempeñado por las fibras subendocárdicas, encargadas del acortamiento longitudinal durante la sístole. Una alteración a este nivel, tal como un IAM, podría incidir directamente en la FE¹³. Si se considera que la población incluida en nuestro estudio tiene FE preservada (promedio 66%), es esperable que exista discrepancia con lo reportado en la literatura. Al no incluir pacientes con $FE < 50\%$ no es posible sacar conclusiones acerca de su asociación.

La asociación observada entre el IMV y los valores de Sm sustenta la hipótesis de que la alteración de la onda Sm podría ser un marcador precoz de HVI. Esto ha sido demostrado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica¹⁴, sin embargo, hay poca evidencia acerca del valor para predecir cardiopatía hipertensiva^{7,15,16}. Borges, et al. demostraron una significativa relación entre la disminución de los valores de Sm y aumento del IMV, y al mismo tiempo observaron valores de Sm disminuidos en pacientes hipertensos con mínima HVI, lo que podría predecir deterioro precoz de la función sistólica¹⁶.

La utilidad del DT en disfunción diastólica es ampliamente aceptada. No obstante, esto es válido para la velocidad de desplazamiento miocárdico en diástole (incluyendo la relación E/e'). Valores alterados de E/e' han mostrado ser el índice del DT con mayor impacto en la mortalidad de causa cardíaca¹⁷, por lo que es el parámetro recomendado para determinar la PFD en pacientes con FE conservada⁹. Menos estudiado es el valor de la onda Sm en disfunción diastólica. En nuestro trabajo se observa Sm alterada en el 71,2% de los pacientes con $E/e' \geq 13$ y se asocia a PFD aumentada. El 64,8% de asociación entre valores de Sm normal y PFD conservada, podría convertir a la onda Sm en una herramienta complementaria para mejorar la estimación de la PFD en pacientes con E/e' entre 9-13, donde la asociación con E/e' no es tan clara.

De acuerdo a nuestros resultados y a lo publicado en la literatura, la medición de la onda Sm podría mejorar la valoración ecocardiográfica de pacientes hipertensos con FE conservada, ya que sería un sensible marcador de deterioro de la función sistólica inicial, especialmente en aquellos pacientes en que aparentemente estaría preservada, tales como disfunción diastólica. Conjuntamente, su asociación demostrada a HVI inicial y establecida, eventos cardiovasculares adversos y disfunción diastólica respalda aun



más su utilidad en la práctica clínica.

Conclusión

La medición de la onda Sm aporta valiosa información a la evaluación del paciente hipertenso con FE conservada, pues se relaciona no solamente con HVI, sino también con

parámetros de aumento de presión de fin de diástole.

Una limitación de este trabajo es que no disponemos del tiempo de evolución del diagnóstico de HTA.

Se requieren estudios prospectivos en nuestro medio para validar y confirmar los hallazgos y su uso en la práctica clínica.

Referencias

1. LAWES CM, VANDER HOORN S, RODGERS A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371:1513-8.
2. GOBIERNO DE CHILE. Ministerio de Salud. II Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010, Chile.
3. WANG M, YIP G, WANG A, ZANG Y, HO P, TSE M, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 820-6.
4. SHIN HW, KIM H, SON J, YOON HJ, PARKS HS, CHO YK, et al. Tissue Doppler imaging as a prognostic marker for cardiovascular events in heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 755-61.
5. NIKITIN N, LOH P, DE SILVA R, GHOSH J, KHALEVA O, GOODE K, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006; 92: 775-9.
6. HAMEED A, GOSAL T, FANG T, AHMADIE R, LYTWYN M, BARAC I, et al. Clinical utility of tissue Doppler imaging in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *J Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:11.
7. WANG M, YIP G, WANG A, ZHANG Y, HO P, TSE M, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23: 183-91.
8. RIVAS-GOTZ C, MANOLIOS M, THOHAN V, NAGUEH SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91: 780-4.
9. NAGUEH S, APPLETON C, GILBERT T, MARINO P, OH J, SMISETH O, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009; 10: 165-193.
10. SANDERSON JE. HEART FAILURE WITH A NORMAL EJECTION FRACTION. *Heart* 2007; 93: 155-8.
11. PARK YS, PARK JH, AHN KT, JANG WI, PARK HS, KIM JH, et al. Usefulness of Mitral Annular Systolic Velocity in the Detection of Left Ventricular Systolic Dysfunction: Comparison with Three Dimensional Echocardiographic Data. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010; 18: 1-5.
12. ALAM M, WARDELL J, ANDERSSON E, SAMAD BA, NORDLANDER R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 343-52.
13. HENEIN MY, GIBSON DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81: 229-31.
14. NAGUEH SF, BACHINSKI LL, MEYER D, HILL R, ZOGHBI W, TAM J, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 128-30.
15. CUSPIDI C, NEGRI F, SALA C, VALERIO C, MANCIA G. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: A tissue Doppler study in echocardiographic practice. *Blood Pressure* 2012; 21: 24-30.
16. BORGES M, COLOMBO R, GONCALVES J, FERREIRA J, FRANCHINI K. Longitudinal Mitral Annulus Velocities Are Reduced in Hypertensive Subjects With or Without Left Ventricle Hypertrophy. *Hypertension* 2006; 47: 854-60.
17. WANG M, YIP G, YU CM, ZHANG Q, ZHANG Y, TSE D, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 272-7.



Terremoto 2010: Impacto en la incidencia de lesiones subepicárdicas. Experiencia en Telemedicina

Francesca Bello, Patricia Adriazola, Edgardo Escobar, Stefania Pavlov, Gabriel Mezzano, Denisse Lama.

ITMS Telemedicina de Chile.

Recibido el 26 de octubre 2011 / Aceptado el 13 de mayo 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 189 - 193

Resumen

La asociación de estrés y eventos coronarios agudos ha sido extensamente estudiada. En relación a un evento estresante existiría un aumento en la liberación de catecolaminas que incide en un incremento en la presión arterial y alteraciones de hemostasia, como sería el caso de un terremoto.

En el presente trabajo se describe la relación contemporánea observada entre el terremoto del 27 de febrero del 2010 y el diagnóstico de lesión subepicárdica, en electrocardiogramas recibidos en ITMS, Telemedicina de Chile.

Se analizaron 280.592 electrocardiogramas (ECGs) provenientes de todo el territorio nacional, que corresponden a un periodo de 12 meses de los años 2009 y 2010. Se realizó una comparación estadística entre el porcentaje de lesiones subepicárdicas registradas en el fin de semana del terremoto (27/02/2010 y 28/02/2010) versus los fines de semana de los meses estudiados. Se

obtuvieron los datos correspondientes a siete pacientes que se encontraban con monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) el día 27/02.

El diagnóstico de lesión subepicárdica se hizo en 1.795 trazados, correspondientes a un 0.64% del total de ECGs recibidos. Hubo un aumento estadísticamente significativo de las lesiones subepicárdicas ($p < 0,05$) en el fin de semana del terremoto, la distribución por edad se mantuvo similar al resto de los períodos analizados. Sin embargo se invirtió la distribución por género durante dicho fin de semana siendo mayor en mujeres que en hombres, como es en el resto de los períodos analizados. En los registros MAPA se documentó un aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca en relación al evento estresante.

Se confirmó entonces un aumento estadísticamente significativo del diagnóstico electrocardiográfico de lesiones subepicárdicas en relación al estrés producido por el terremoto del 27 de febrero de 2010.

Correspondencia:

Francesca Bello Clandestino
Callao N° 3341 Las Condes
bello.fran@gmail.com



Impact of the 2010 earthquake and tsunami in Chile: a Telemedicine evaluation of subepicardial lesions

Background: The association of stress and acute coronary events has been extensively explored. An increased output of catecholamines leading to high blood pressure and alteration of hemostasis may be responsible for this effect. A severe earthquake and tsunami is a major stress.

Methods and Results. 280,592 electrocardiograms (ECG) obtained via a telemedicine system in the years 2009 and 2010 were analyzed. The frequency of subepicardial lesions recorded during the weekend in which the earthquake took place (27/2/2010 – 28/2/2010) was compared to that observed in all other weekends throughout the period. 7 subjects had a blood pressure Holter monitoring on that weekend. A subepicardial lesion was diagnosed in 0.64% of

ECGs recorded throughout the period, increasing significantly in the earthquake's weekend ($p < 0.05$). The age distribution of subepicardial lesions was similar in all weekends. However, the higher proportion of males with sub epicardial lesions throughout the study period changed to a higher proportion of females in the earthquake's weekend. Significant increases in blood pressure and heart rate were observed in coincidence with the earthquake in patients undergoing blood pressure monitoring.

Conclusion: a statistically significant increase in subepicardial lesions demonstrated by telemedicine ECG recordings was associated to the stressful situation of the 2010 earthquake in Chile.

Keywords: earthquake, telemedicine, ECG

Introducción

La asociación de estrés y eventos coronarios agudos (ECA) ha sido extensamente estudiada¹⁻⁶, planteándose la posibilidad que eventos estresantes crónicos y agudos estén relacionados con un aumento en el riesgo cardiovascular⁷.

De los eventos estresantes agudos “naturales” se ha documentado la relación entre terremoto y ECA. Se ha planteado una relación entre la intensidad del terremoto, la hora de ocurrencia, el lugar geográfico y el riesgo de ECA³.

En relación a un evento estresante existe un aumento en la liberación de catecolaminas (hiperactividad simpática) que incide en un incremento en la presión arterial (PA) y alteraciones de hemostasia, incremento de viscosidad sanguínea y de marcadores de actividad procoagulante que explicarían el riesgo aumentado de ECA en relación a un estrés mayor³.

Un ejemplo se evidencia en el terremoto de Hanshin-Awaji donde se observó un aumento en 3 veces la incidencia histórica de Infarto agudo del miocardio (IAM) en población cercana al epicentro, predominantemente en mujeres. En relación a este evento se documentó la asociación entre el aumento de enfermedad cardiovascular, cambios hemodinámicos y factores trombogénicos⁴.

En el presente trabajo se describe la relación contemporánea observada entre el terremoto del 27 de febrero del 2010 y el diagnóstico de lesión subepicárdica, en electrocardiogramas recibidos en ITMS, Telemedicina de Chile, sistema que permite estudiar este tipo de fenómenos en tiempo real.

El sistema de Telemedicina está distribuido a lo largo y ancho de todo Chile, comprendiendo tanto al sistema público de salud como al ámbito privado y ha permitido estudiar la relación del intervalo QT en diferentes patrones electrocardiográficos, la prevalencia de la morfología de Brugada y la incidencia de lesiones subepicárdicas.

Método

Se analizaron 280.592 electrocardiogramas (ECGs) obtenidos de la base de datos del sistema de Telemedicina de Chile, provenientes de todo el territorio nacional, que corresponden a un período de 12 meses:

- Enero, Febrero, Marzo del año 2009
- Enero, febrero y Marzo del año 2010
- Junio, Julio, Agosto del año 2009
- Junio, julio y Agosto del año 2010

Se revisó el porcentaje diario de lesiones subepicárdicas diagnosticadas en el ECG y para la comparación estadística entre el porcentaje de lesiones subepicárdicas



cas registradas en el período inmediatamente posterior al terremoto (27/02/2010 y 28/02/2010) versus los fines de semana de los meses estudiados correspondientes a los años 2009 y 2010, se utilizó la prueba de Chi².

De manera simultánea se obtuvieron los datos correspondientes en siete pacientes que se encontraban con monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), donde se pudo evaluar la variación en la frecuencia cardíaca y presión arterial en relación al terremoto, comparando el porcentaje de variación del promedio de las cuatro mediciones previas a la hora del terremoto con la medición en la hora del evento.

En forma diferida se realizó el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de lesión subepicárdica en el fin de semana post terremoto y se obtuvieron datos respecto del estudio y la terapia que recibieron.

Resultado

De los ECGs estudiados se hizo el diagnóstico de lesión subepicárdica en 1.795 trazados, correspondientes a un 0.64% del total.

La distribución por edad se mantuvo similar en los 12 meses evaluados. El promedio de edad de presentación de lesión subepicárdica (\pm DE) fue de $62 \pm 4,8$ años (mujeres $67,7 \pm 14,6$ años); hombres $60 \pm 14,4$ años). Se mantuvo la diferencia en edad de presentación según género, la cual es mayor en mujeres.

En el promedio general de las lesiones subepicárdicas 70% correspondieron a hombres y un 30% a mujeres. 48

horas post terremoto esta relación se invierte, un 75% correspondieron a mujeres y un 25 % a hombres.

En la figura 1 se observa la distribución de los porcentajes promedios de lesiones subepicárdicas analizadas en los fines de semanas de los doce meses estudiados; destaca el significativo aumento en diagnóstico de lesión subepicárdica durante fin de semana correspondiente al terremoto.

Se comparó estadísticamente el porcentaje de lesiones subepicárdicas durante el fin de semana post terremoto con los fines de semana de los restantes meses analizados, demostrando que hubo un aumento estadísticamente significativo de las lesiones subepicárdicas ($p < 0,05$).

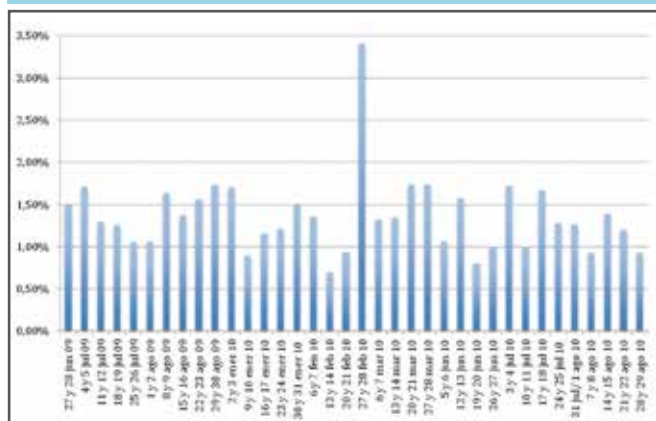
Al analizar las comorbilidades de los 12 pacientes con ECG compatibles con lesión subepicárdica en el período posterior al terremoto destaca que un 33% no tenía comorbilidades conocidas al momento del diagnóstico, un 50% eran hipertensos, más del 40% tenían antecedentes de enfermedad coronaria y menos del 10% tenía antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2.

Al investigar el tratamiento y estudio al que fueron sometidos estos pacientes no fue posible obtener antecedentes en el 58% de los casos (7 pacientes) porque no se contaba con registro adecuado en los sitios de origen. De estos casos se documentó el fallecimiento de un paciente meses después, secundario a IAM extenso.

De los 5 pacientes con antecedentes, 3 fueron sometidos a trombolisis al momento del diagnóstico electrocardiográfico, 2 de ellos fueron derivados al Hospital Salvador donde se realizó coronariografía en diferido; en ambos casos se documentó enfermedad aterosclerótica extensa. Dos pacientes fueron sometidos a coronariografía primaria, y de ellos, uno tenía coronariografía normal y el otro fue sometido a angioplastia primaria.

En el registro de MAPA de 7 pacientes en el mismo día a la hora de la catástrofe se observa un aumento de la frecuencia cardíaca de un 29% sobre el promedio de las cuatro mediciones previas a la hora del terremoto con un porcentaje máximo de variación de un 58,4% (paciente B) y un mínimo de 12% (pacientes E y G). En relación a presión arterial diastólica se observó un aumento promedio de un 33,2% con un máximo de 61,2% (paciente B) y un mínimo de 7,2% (paciente E), en presión arterial sistólica un porcentaje de aumento de 24,8% con un máximo de 59,7% (paciente B) y un mínimo de un 8,5% (paciente G). (Figuras 2, 3 y 4).

Figura 1: distribución de los porcentajes de lesiones subepicárdicas durante los fines de semana



Distribución de los porcentajes promedios de lesiones subepicárdicas analizadas en los fines de semanas de los doce meses estudiados; destaca aumento significativo el fin de semana del terremoto.



Figura 2: MAPA, frecuencia cardíaca

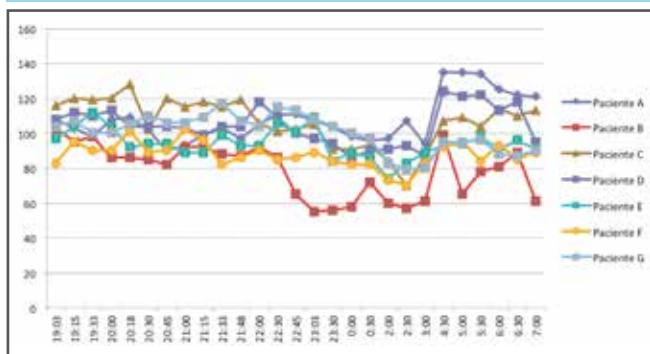


Figura 3: MAPA, presión arterial (PA) diastólica

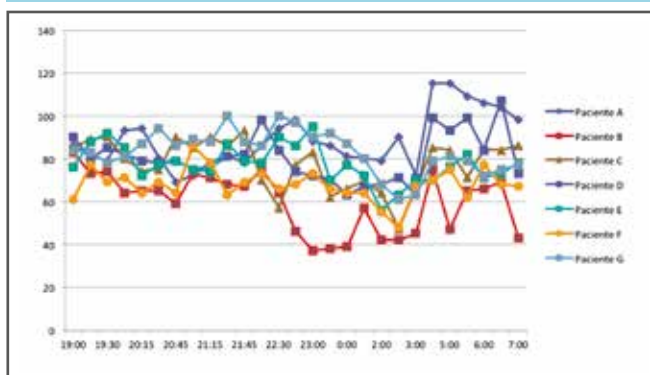
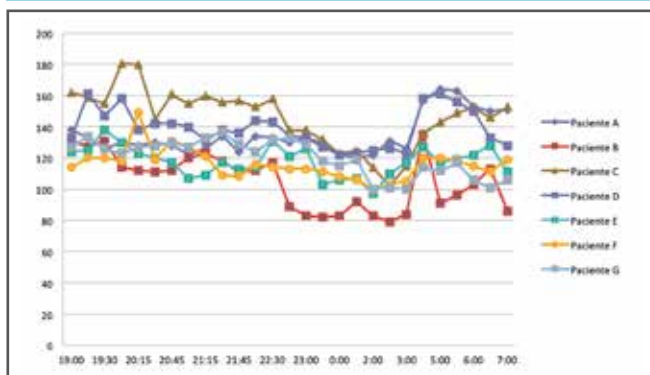


Figura 4: MAPA, PA sistólica



Discusión

En este estudio se confirmó un aumento estadísticamente significativo del diagnóstico electrocardiográfico de lesiones subepicárdicas en relación al estrés producido por el terremoto del 27 de febrero de 2010.

Esto coincidió con un aumento de frecuencia cardíaca y presión arterial, especialmente diastólica en el registro de los pacientes con MAPA al momento del terremoto, fenómeno ya observado durante el terremoto de Taiwán de 1999, donde se documentó en 15 pacientes con monitoreo de Holter un incremento súbito de frecuencia cardíaca con un cambio en su variabilidad que sugiere un predominio del sistema simpático durante el episodio de estrés⁸, fenómeno no documentado en aquellos pacientes en tratamiento con B-bloqueadores⁹.

De los pacientes con ECG compatibles con lesión subepicárdica durante el periodo post terremoto, un tercio no tenían antecedentes mórbidos.

Cabe destacar que se invirtió la relación porcentual de imagen electrocardiográfica de lesión subepicárdica entre hombres y mujeres, con un incremento marcado del diagnóstico en mujeres, situación que podría sugerir episodios de miocardiopatía de estrés como fue observado post terremoto de Nigata en Japón el año 2004¹⁰. Sin embargo, en nuestro trabajo no fue posible confirmar esta situación dado el bajo número de pacientes en que fue posible documentar el estudio coronariográfico (33%). A pesar de esto, en aquellos pacientes en los que se pudo obtener datos, sólo un paciente tenía coronariografía normal.

Dentro de las debilidades de este estudio cabe mencionar que no fue posible rescatar los antecedentes de la totalidad de los pacientes en los que se diagnosticó lesión subepicárdica en el período post-terremoto. Por otra parte, el aumento del diagnóstico electrocardiográfico de lesiones subepicárdicas muy probablemente está subestimado, ya que a pese a que el servicio de Telemedicina siempre estuvo operativo, hubo interrupción de comunicaciones desde las zonas más afectadas. La totalidad de exámenes con diagnóstico de lesión subepicárdicas se recibieron desde la región Metropolitana, V y VI regiones en circunstancia que el epicentro fue en la VIII región.

Cabe destacar que este es el primer estudio realizado con Telemedicina en estas circunstancias permitiendo un registro en tiempo real a lo largo del país.



Referencias:

1. OGAWA K; TSUJI I; SHIONO K; HISAMICHI S. Increased acute myocardial infarction mortality following the 1995 great Hanshin-Awaji earthquake in Japan. *Int J Epidemiol.* 2000; 29:449-455.
2. CHING-HONG T; FOR-WEY L; SHING-YAW W. The 1999 Ji-Ji (Taiwan) Earthquake as a Trigger for Acute Myocardial Infarction. *Psychosomatics.* 2004; 45:477-482
3. KLONER, L Natural disaster plus wake-up time: a deadly combination of triggers. *Am Heart J.* 1999; 137: 779-781
4. KARIO K; MC EWEN B; PICKERING G. Disasters and the Heart: a Review of the Effects of Earthquake-Induced Stress on Cardiovascular Disease. *Hypertens Res.* 2003; 26: 355-367.
5. WALCZEWSKA J; RUTKOWSKI K; WIZNER B; CWYNAR M; GRODZICKI T. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. *European Heart J.* 2011; 32: 730-736.
6. TOMLINSON L; COCKCROFT J. Post-traumatic stress disorder: breaking hearts. *European Heart J.* 2011; 32: 668-669.
7. DIMSDALE J. Psychological Stress and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1237-1246.
8. LIN LY; WU CC; LIU YB; HO YL; LIAU CS; LEE YT. Derangement of heart rate variability during a catastrophic earthquake: a possible mechanism for increased heart attacks. *Pacing and clinical electrophysiology.* 2001; 24: 1596-1601.
9. HUANG JL; CHIOU CW; TING CT; CHEN YT; CHEN SA. Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 245-248.
10. WATANABE, KODAMA, AIZAWA. Impact of Earthquakes on Takotsubo Cardiomyopathy. *JAMA.* 2005; 305:306.



Características clínicas y tratamiento de pacientes con infarto agudo del miocardio con supradesnivel ST y shock cardiogénico: 9 años del Registro GEMI.

P. Sepúlveda, C. Nazzari, G. Soto*, JC Prieto, P. Sanhueza, P. Campos, ME. Schacht, M. Delgado, J. Bartolucci y R. Corbalán.

En representación del grupo GEMI de la SOCHICAR.

*Becado Hemodinamia, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.

Recibido el 26 de noviembre 2012 / Aceptado el 28 de diciembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 194 - 201

Introducción: El shock cardiogénico (SC) es la complicación más grave del infarto agudo del miocardio (IAM) con supradesnivel del segmento ST (SDST). La mortalidad del SC varía 40% - 60%. Con el acceso a la reperfusión precoz, especialmente a la angioplastia primaria, el pronóstico del SC está cambiando en los últimos años.

Objetivo: Describir las características clínicas, tratamiento y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con SC en IAM con SDST del registro GEMI de la SOCHICAR.

Método: Estudio observacional, descriptivo y analítico. Se usó el registro GEMI (período 2001 a 2009), en el que se incluyeron 7548 pacientes con IAM. Se comparó el período 2001-2005 vs 2006-2009 debido a la instauración del programa AUGE en 2005. Se define como SC la presencia de IAM con SDST que ingresa en Killip IV.

Resultados: La incidencia de SC se mantuvo estable (3,7%) durante el período total analizado, con una mortalidad global de 55%. En pacientes con SC hubo disminución no significativa de la mortalidad (58,9% vs 50,8%, reducción de riesgo 13,7%, p=ns). En pacientes con SC que recibieron PTCA primaria durante el segundo periodo se apreció también una caída no significativa de la mortalidad (55 % vs 34,1%, reducción de riesgo 38%, p=ns). La mortalidad fue menor en aquellos pacientes que consultaron en centros con hemodinamia (49,0% vs 62,2%, p=0,028).

Conclusión: La incidencia del SC se ha mantenido estable en los últimos años. Su mortalidad intrahospitalaria continúa siendo alta. En pacientes con acceso a PTCA primaria se observa una tendencia (no significativa) a menor mortalidad (55 a 34,1%) posterior a la entrada en vigencia de la reforma de salud en el país.

Correspondencia:

Dr. Pablo Sepúlveda Varela
Unidad de Cardiología
Laboratorio de Hemodinamia
Hospital San Juan de Dios
Santiago - Chile
pablosep@gmail.com



Clinical characteristics and treatment of patients with myocardial infarction with ST elevation and cardiogenic shock. Data from the Chilean Society of Cardiology Registry (GEMI) 2001-2009.

Background: Cardiogenic Shock (CS) is the most severe complication of acute myocardial infarction (MI) especially in patients with ST elevation MI (STEMI). Mortality associated with CS in different series is has varied between 40%-60%. With early primary angioplasty (PCI), the prognosis of CS is improving in recent years.

Objectives: To describe the clinical characteristics, treatment, and in-hospital mortality in STEMI patients with CS in the Chilean Society of Cardiology Registry (GEMI) between 2001-2009.

Methods: This is an observational, descriptive and analytic study. Patients were selected from the GEMI database (period 2001-2009), in which 7548 patients with STEMI were included. We compared two periods (2001-2005 vs 2006-2009) due to the health reform implemented in 2005 (AUGE program). CS is defined as the presence of STEMI with Killip IV at the moment of first hospital admission.

Results: The incidence of CS in the study population remained stable (3,7%) during the study period, with a global mortality of 55%. For the CS group, there was a non significant reduction in mortality (58,9% vs 50,8%, risk reduction 13.7%, p=ns), also shown in those receiving primary PTCA during the second study period (34,1%, risk reduction 38%, p=ns). Mortality by center was less in patients with CS that presented to a center with PCI capability (62,2% vs 49,0%, p=0,028).

Conclusion: The incidence of CS has remained stable in the last decade; in-hospital mortality remains high. Access to primary angioplasty, more readily available after the introduction of the GES policy, has been associated to a decreased (55 to 34,1%, PNS) mortality rate in CS.

Key Words: Acute myocardial infarction, cardiogenic shock, revascularization.

Introducción

De todas las complicaciones asociadas con el Infarto Agudo al Miocardio (IAM), ninguna conlleva un peor pronóstico que el shock cardiogénico (SC) y continúa siendo la principal causa de muerte en pacientes hospitalizados por IAM, especialmente en aquellos con Supradesnivel del Segmento ST (SDST). El SC suele ser el resultado de infartos extensos asociados a disfunción ventricular izquierda importante, pero también puede ser causado por complicaciones mecánicas como insuficiencia mitral, comunicación interventricular o rotura de pared libre de ventrículo. La incidencia del SC se

ha mantenido estable, estimándose en distintos estudios entre un 5% a 8% de los pacientes hospitalizados por IAM.¹ En cuanto a su tratamiento, el estudio SHOCK demostró que pacientes con IAM complicado por SC obtenían un beneficio en mortalidad a 30 días (46,7% vs 56,0%) si se lograba una revascularización precoz, en comparación a la estabilización y tratamiento médico, incluido el uso de balón de contrapulsación aórtica y coronariografía tardía. Dicho efecto resultó especialmente significativo en aquellos pacientes menores de 75 años. En este grupo etario se logran salvar 13 vidas por cada 100 pacientes tratados^{2,3}. Seguimiento a lar-



go plazo del estudio SHOCK dan cuenta de sobrevivida a 3 y 6 años de 41,1% y 32,8% respectivamente, con persistencia del efecto del tratamiento inicial⁴. La evidencia acumulada ha hecho que las guías de manejo de IAM recomienden actualmente la revascularización en pacientes que desarrollan SC hasta 36 hrs luego de iniciado el IAM y con posibilidad de revascularizar antes de 18 hrs de iniciado el Shock^{5,6}.

Luego de décadas sin grandes cambios en el mal pronóstico que conlleva el SC, se observa últimamente una tendencia a la disminución de su mortalidad, en paralelo con el aumento de la angioplastía primaria para el manejo del IAM. Estudios poblacionales recientes han logrado constatar una disminución de la mortalidad intrahospitalaria asociada al SC, desde 80% en la década de los años setenta, hasta aproximadamente 40%-50% en la actualidad^{7,8}.

El Grupo de Estudio Multicéntrico del Infarto Agudo del Miocardio (GEMI), de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR), mantiene desde hace 19 años un registro multicéntrico, que incluye hospitales públicos, privados y de las fuerzas armadas, y que actualmente cuenta con más de 22.000 pacientes. Datos obtenidos del registro GEMI dan cuenta que, desde que las autoridades sanitarias del país implementaron el plan de salud de Acceso Universal con Garantías Explícitas (AUGE), en el año 2005, se ha observado un aumento en el acceso a terapias de reperfusión del IAM (especialmente de angioplastía primaria) y mejoría en uso de terapias basadas en evidencia⁹.

Por lo anterior, resulta necesario actualizar la información referente a aquellos infartos con SDST que se presentan con SC, a la luz de las nuevas tendencias en el manejo del IAM en su fase hospitalaria, de tal manera que pueda servir de insumo a las autoridades de salud en relación al manejo y pronóstico de estos pacientes.

Material y Método

En el presente estudio describimos las características clínicas de los pacientes con SC asociado a IAM con SDST del registro GEMI, las variables asociadas a su presencia, el manejo y mortalidad intrahospitalaria, haciendo especial énfasis en dos periodos: pre AUGE (2001-2005) y post AUGE (2005-2009), comparándolos con aquellos IAM que cursaron sin SC durante el mismo período. Corresponde a un estudio observacional, descriptivo y analítico.

Para la selección de la población de estudio se revisó la base de datos del Registro GEMI de SOCHICAR, que describe la fase intrahospitalaria del IAM, acotando la búsqueda al período 2001-2009. Durante dicho período, se incorporaron al registro 17 Hospitales (7 en Santiago y 10 en Regiones) de los cuales 9 contaban con acceso a angioplastía primaria (o cirugía de urgencia) para manejo del IAM. Estos centros en conjunto incluyeron 7548 pacientes al registro durante el período de estudio.

Los centros que participaron, el número de pacientes con SC y el número de pacientes con IAM con SDST por centro fueron:

Centro	Pacientes con SC (n)	Total de Infartos (n)
Hospital Regional de Iquique	7	255
Hospital Regional de La Serena	40	670
Hospital Naval de Viña del Mar	16	437
Hospital Gustavo Fricke	8	128
Hospital Regional de Talca	29	403
Hospital Regional de Concepción	30	708
Hospital Regional de Temuco	7	252
Hospital Regional de Puerto Montt	16	328
Hospital San Juan de Dios - Santiago	12	405
Hospital Dipreca	4	103
Hospital Clínico de la Universidad de Chile	24	388
Hospital Barros Luco	17	816
Hospital de Urgencias de la Asistencia Pública	17	1172
Hospital Clínico de la Universidad Católica	17	873
Hospital Regional de Arica	10	155
Hospital de Coquimbo	22	344
Hospital Sótero del Río	2	111

Se definió como SC la presencia de IAM con SDST que ingresa en Killip IV, ya que no siempre fue posible constatar si la presión de ingreso registrada había sido posterior al uso de alguna droga vasoactiva, de tal forma de poder utilizar la definición más universalmente aceptada¹.

Se describió la muestra según características demográficas: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular; parámetros hemodinámicos y de laboratorio relevantes: presión arterial y frecuencia cardíaca de ingreso, leucocitos, creatinina, peak de creatinofosforinasa total (CKT); localización del infarto: anterior, inferior u otro; presencia de complicaciones mecánicas: comunicación Interventricular (CIV), insuficiencia mitral y ruptura ventricular. Se registró la mortalidad intrahospitalaria para la población con y sin SC, durante todo el período 2001-2009. Se analizaron específicamente las



terapias farmacológicas y de reperfusión y farmacológicas utilizadas en los períodos pre AUGE: 2001-2005 (período 1) y post AUGE: 2006-2009 (período 2). Los resultados se presentan como porcentajes o medianas (p25-p75) dependiendo de la variable estudiada, y se consideró un $p < 0,05$ a dos colas para todos los test estadísticos. Los datos se analizaron con el programa Stata 11.0. El estudio fue financiado con recursos propios del grupo GEMI de la SOCHICAR.

Resultado

Durante el período de estudio (2001-2009) se registraron en el GEMI 7548 casos de IAM con SDST, de los cuales 278 ingresaron con SC (3,7%). La frecuencia se mantuvo estable en ambos períodos analizados (2001-2005; período 1) y (2006-2009; período 2) siendo 3,57% y 3,82%, respectivamente ($p=0,56$).

Las características clínicas de la población estudiada se describen en la Tabla 1. En relación a los factores de riesgo cardiovascular, los pacientes con SC en esta serie fueron significativamente más añosos ($61,4 \pm 12$

años vs $65,5 \pm 13$ años; $p=0,0001$) con mayor prevalencia de diabetes (24,2% vs 38,3%; $p=0,0001$) y antecedentes de IAM previo (9,6% vs 14,4%; $p=0,009$). La proporción de mujeres que presenta SC fue más alta que en el grupo sin SC (38,3 vs 24,6%; $p=0,0001$).

Como era de esperar, las presiones sistólicas y diastólicas de ingreso fueron significativamente menores en los pacientes con IAM con SDST que ingresaron con SC; estos últimos además ingresaron más taquicárdicos ($p=0,0001$ para todas las comparaciones). Los pacientes con SC presentaron infartos con mayor elevación de CKT (2021 UI vs 2565 UI; $p=0,0001$) y mayor alza de leucocitos (11.300 vs 14.200; $p=0,0001$). La localización del IAM no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin SC, siendo en ambos casos la localización anterior la más frecuente. Las complicaciones mecánicas fueron más frecuentes en los pacientes con SC (Tabla 1). La mortalidad global durante el período 2001-2009 fue significativamente mayor en pacientes con SC en comparación a los sin SC (7,4% vs 55,0%; $p=0,001$).

Característica	Sin SC (n = 7.270)	Con SC (n = 278)	p
Edad (años)	61,4 ± 12	65,5 ± 13	0,0001
Sexo femenino (%)	24,6	38,3	0,0001
Diabetes (%)	24,1	30,9	0,009
Hipertensión Arterial (%)	55,5	59,3	ns
Dislipidemia (%)	32,1	17,8	0,0001
IAM previo (%)	9,6	14,4	0,009
PAS de ingreso (mmHg) (mediana p25-p75)	140 (120-159)	95 (80-117)	0,0001
PAD de ingreso (mm Hg) (mediana p25-p75)	83 (70-96)	58 (45-70)	0,0001
FC de ingreso (lpm)	79,8 ± 24	90,3 ± 31	0,0001
Peak CKT (UI)	2021 ± 1973	2565 ± 2769	0,0001
Creatinina (mg/dl) (mediana p25-p75)	0,97 (0,8-1,1)	1,26 (1,0-1,62)	ns
Leucocitos (103/mL) (mediana p25-p75)	11,3 (9,1-14,0)	14,2 (10,0-17,9)	0,0001
Localización del Infarto (%)			
Anterior	51,78	55,34	ns
Inferior	45,59	40,84	ns
Otro	2,63	3,822	ns
Complicaciones Mecánicas (%)			
CIV	0,58	2,16	0,001
Insuficiencia Mitral	0,54	2,16	0,001
Ruptura ventricular	0,1	5,8	0,001
Mortalidad Intrahospitalaria (%)	7,4	55,0	0,001

Terapia	Sin SC (n = 7.270)		p	Con SC (n = 278)		p
	per.1	per.2		per.1	per.2	
Aspirina	96,7	96,2	ns	81,5	90,9	0,02
Estatinas	57,0	80,3	0,001	21,2	58,3	0,001
Betabloqueante	71,0	74,8	0,001	19,9	31,1	0,03
IECA	69,9	66,8	0,004	28,8	31,8	ns
Trombolisis	46,2	39,7	0,001	39,7	29,6	ns
PTCA primara	11,6	29,8	0,001	13,7	31,1	0,001
PTCA de rescate	3,6	14,7	0,001	0,7	12,1	0,001
Cirugía	3,05	3,96	ns	1,4	1,9	ns

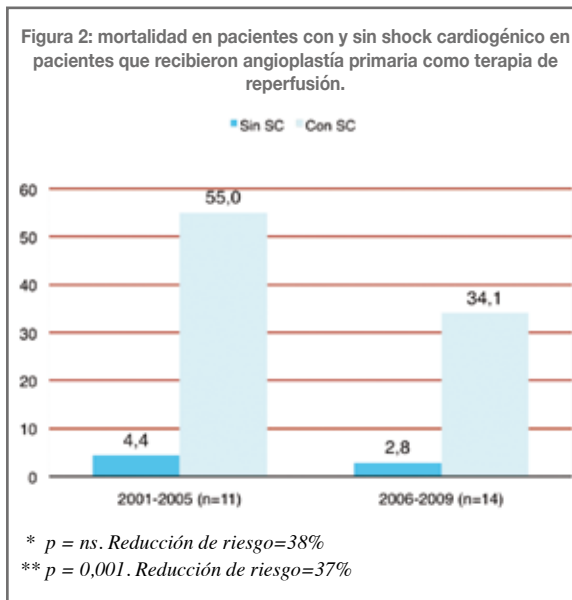
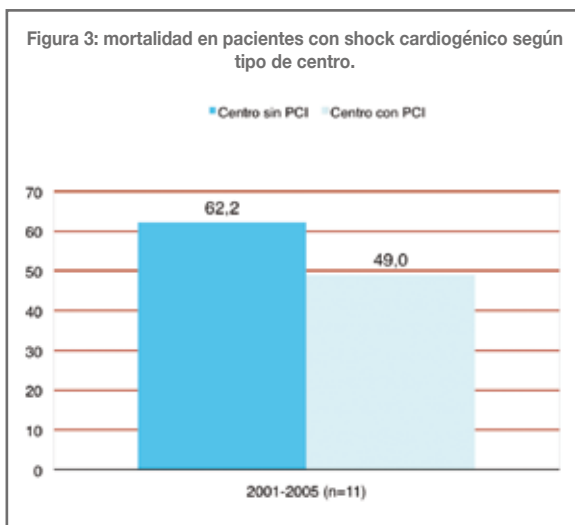
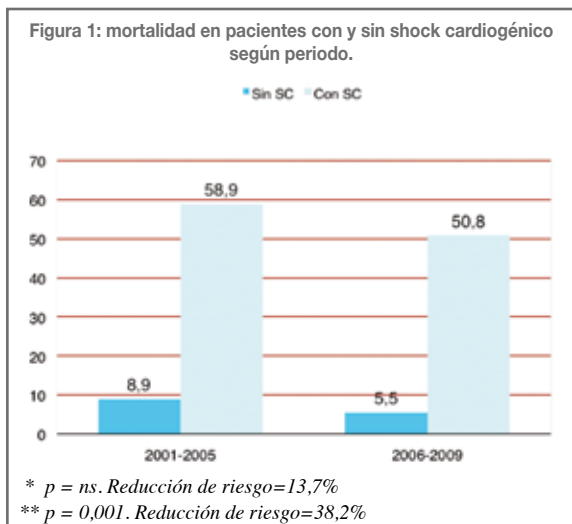
per.1: período 1 (2001-2005); per.2: período 2 (2006-2009); IECA: inhibidores enzima de conversión de angiotensina; PTCA: Angioplastia Transluminal Percutánea Coronaria.

La terapia de reperfusión y farmacológica recibida por los pacientes con y sin SC, divididos por períodos del estudio, se presenta en la Tabla 2. En ambos grupos y períodos, se constató un aumento significativo tanto en el uso de estatinas (pacientes sin SC: 57,0% vs 80,3%, $p=0,001$; pacientes con SC: 21,2% vs 58,3%, $p=0,001$) como de betabloqueadores (pacientes sin SC: 71,0% vs 74,8%, $p=0,001$; pacientes con SC: 19,9% vs 31,1%, $p=0,03$). Destaca una disminución en el grupo sin SC en el uso de IECA (69,9% vs 66,8%; $p=0,004$) y Trombolisis (46,2% vs 39,7%; $p=0,001$) entre el período 1 y 2, permaneciendo sin cambios significativos para el grupo con SC. Las intervenciones coronarias de revascularización miocárdica tuvieron un significa-



tivo aumento en ambos grupos y períodos: angioplastia (PTCA) primaria (para pacientes sin SC: 11,6% vs 29,8%, $p=0,001$; para pacientes con SC: 13,7% vs 31,1%, $p=0,001$); PTCA de rescate (para pacientes sin SC: 3,6% vs 14,7%, $p=0,001$; para pacientes con SC: 0,7% vs 12,1%, $p=0,001$). La frecuencia de cirugía de urgencia fue baja en ambos grupos y sin diferencias significativas entre períodos (pacientes sin SC: 3,05% vs 3,96%, $p=ns$; pacientes con SC: 1,37% vs 1,94%, $p=ns$).

se observó una disminución no significativa de la mortalidad, con una reducción de riesgo de 13,7% (58,9% vs 50,8%, $p=ns$). Al analizar la mortalidad según terapia con PTCA primaria, también se observó una disminución significativa de mortalidad sólo en el grupo sin SC entre ambos períodos (4,4% vs 2,8%, $p=0,001$, RRR 37%), FIGURA 2. La mortalidad por centro fue significativamente menor en pacientes con SC que se presentaron a centros con capacidad de PCI de urgencia (49,0% vs 62,2%, $p=0,028$), FIGURA 3.



La mortalidad según períodos se presenta en la FIGURA 1. Para ambos grupos se observa disminución de la mortalidad, alcanzando sólo significancia estadística en el grupo sin SC (8,9% vs 5,5%, $p=0,001$, con una reducción de riesgo de 38,2%). En el grupo con SC, sólo

Discusión

Durante el período 2001-2009 se observó una incidencia constante del SC en pacientes con IAM con SDST en el registro GEMI (3,7%). Esta cifra es menor a lo descrito en la literatura (aproximadamente 5%-8%) pero es consistente con estudios poblacionales a largo plazo - algunos de ellos con seguimiento de 30 años - publicados recientemente, en los que se ha observado una incidencia hasta 4,1% de SC en IAM^{7,8,10,11}. La menor frecuencia observada en este estudio puede deberse al tipo de muestra seleccionada, que corresponde hospitales de alta complejidad, por lo que pudiera no ser representativa de la realidad nacional. Por otra parte, la estimación de la incidencia de SC en este estudio corresponde más bien al SC al momento del ingreso y no necesariamente traduce toda manifestación clínica de SC. Algunos estudios han estimado que sólo un tercio de los pacientes que desarrollan SC en el curso de un IAM lo hacen al momento de la presentación⁷. La edad también es otro factor que influencia estos resul-



tados ya que el promedio en los pacientes con SC fue de 65 años y se sabe que pacientes menores de 75 años evidencian SC al momento la presentación con menor frecuencia que los pacientes mayores de 75 años, siendo su evolución además menos grave⁷.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes con SC, la base de datos del GEMI revela que éstos son más añosos y tienen más comorbilidad como diabetes y antecedentes de infarto del miocardio previo. La proporción de mujeres es mayor en los pacientes con SC, confirmando que el sexo femenino confiere mayor riesgo en cuadros coronarios agudos. Resulta inesperado la menor frecuencia de dislipidemia observada en esta muestra, lo que se podría explicar por subregistro o por falta de confirmación diagnóstica mediante la determinación del perfil lipídico al ingreso, el que por la gravedad e inestabilidad del paciente suele considerarse irrelevante para la toma de decisiones en un contexto agudo (a diferencia de hemograma, función renal o pruebas de coagulación, entre otros). Los exámenes de laboratorio reafirman datos conocidos en cuanto a la mayor gravedad de los infartos con SC, expresada como mayor elevación de enzimas cardíacas y aumento de leucocitos. Explica también esta situación el compromiso principalmente del territorio anterior durante el evento índice.

Las complicaciones mecánicas en IAM con SDST sin SC son escasas (<0,6%) y si bien es cierto en el IAM complicado con SC son más frecuentes, todavía esta cifra es baja ($\approx 2\%$ Insuficiencia mitral o CIV). La excepción lo constituye la ruptura miocárdica que en esta serie se observó en 5,8% de los pacientes con SC. Es precisamente esta complicación la que ha demostrado mayor mortalidad (87%) en la literatura^{13,14}.

Al analizar las terapias recibidas para manejo de IAM, se observa un incremento significativo en el uso de estatinas y betabloqueantes, posterior al año 2005 en que entra en vigencia la reforma de salud con el plan AUGE, tanto en pacientes con SC, como sin SC, situación que ya ha sido descrita previamente para la población total del registro GEMI⁹. En este mismo período, el uso de IECA permanece estable y tiende a disminuir la trombolisis. Esto último constituye probablemente uno de los cambios más relevantes en los últimos años ya que paulatinamente se observa un mayor acceso a la PTCA primaria y/o de rescate como alternativa de reperfusión. La cirugía permanece estable, con escaso rol como alternativa primaria de reperfusión, reservándose su empleo para las complicaciones mecánicas.

La mortalidad intrahospitalaria global del SC en la serie estudiada fue de 55%, algo superior al 42% a 48% encontrado en otros registros contemporáneos, lo que puede tener relación con el menor acceso a revascularización precoz en nuestra población^{7,11}. No obstante lo anterior, se observa un incremento sustancial en los últimos años en la utilización de algún tipo de revascularización percutánea, sea PTCA primaria o de rescate. Esto resulta relevante ya que, como se demuestra en este estudio, los pacientes en SC que logran tener acceso a un centro con capacidad de PCI (7 centros en nuestra serie), tiene significativamente menos mortalidad. Este incremento en el acceso a PCI se observa en paralelo tanto para pacientes sin SC (de 15,2% a 44,5%) como con SC (de 14,4% a 43,2%) para los períodos 1 y 2 respectivamente. Estas cifras sin embargo, están todavía lejos de las observadas en registros que han mostrado impacto de la revascularización en mortalidad en SC, con cifras de revascularización percutánea >60%⁷.

Al desglosar la mortalidad del SC por períodos, queda de manifiesto la significativa reducción de mortalidad en el IAM sin SC, siendo 6 a 10 veces menor que en los pacientes con SC. En estos últimos, si bien se observa una reducción de la mortalidad desde 58,9% en el período 1 a 50,8% en el período 2 (reducción de riesgo=13,7%) - traduciendo probablemente el cambio en la práctica clínica ya comentado -, ésta no fue significativa. Si se analiza la mortalidad por períodos para aquellos pacientes con SC que recibieron PTCA primaria, la reducción de mortalidad (34,1%, RRR=38%) es superior a lo descrito para el grupo de reperfusión precoz en el estudio SHOCK (46,7%). Sin embargo, esta diferencia no alcanza significación estadística probablemente por el escaso número de muertes (11 muertes en el período 1 y 14 muertes en el período 2).

Limitaciones

La principal limitación está dada por la propia definición de SC para este estudio. En el registro se utiliza una definición operacional de SC que consigna la clasificación de Killip al ingreso y se homologa el SC a Killip IV, sin utilizar la definición hemodinámica globalmente aceptada. Lo anterior se debe a la falta de registro de parámetros invasivos en la base de datos del GEMI. Para obtenerlos habría sido necesario una revisión exhaustiva de los documentos fuentes (fichas clínicas de cada centro), con el objetivo de certificar el diagnóstico de SC.

En segundo lugar, por tratarse de un registro y una



muestra seleccionada no representa todos los casos de SC del país y por tanto sus resultados solo son extrapolables a pacientes que ingresan al Registro GEMI. Sin embargo, dada la gravedad del cuadro, los pacientes con SC son trasladados a los hospitales de mayor complejidad, que son aquellos incluidos en nuestro registro. La muestra es heterogénea e incluye hospitales con distintos niveles de complejidad y/o acceso a terapias de reperfusión avanzadas: sólo la mitad de los hospitales ofrecían PTCA y/o cirugía como alternativa de revascularización, lo que impacta en la mortalidad a corto plazo, pero por otra parte favorece al representar “ el mundo real” de lo que ocurre en los hospitales chilenos. No obstante lo anterior, los resultados aquí obtenidos, son consistentes y en línea con lo que muestran otros registros poblacionales y el trabajo randomizado más importante publicado hasta la fecha^{2,7,8}.

Conclusión

El SC como complicación del IAM con SDST mostró una incidencia baja (3,7%) y estable en el periodo 2001-2009 en el Registro GEMI. Su mortalidad intrahospitalaria continúa siendo alta (55%) pero con

una clara tendencia a la disminución, especialmente en aquellos pacientes que tienen acceso a PTCA primaria, en los que se observó una mortalidad de 34,1%. Durante el período post-AUGE hubo un aumento significativo en el uso de terapia farmacológica basada en evidencia y mayor utilización de métodos percutáneos de reperfusión (42,3% PTCA primaria y de rescate), sin embargo, estas cifras resultan todavía bajas, comparado con otros registros poblacionales. En concordancia con lo recomendado por actuales guías de manejo del IAM con SDST, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para seguir promoviendo un uso más agresivo de terapias mecánicas de reperfusión precoz en pacientes con SC, si se desea impactar significativamente en su morbimortalidad.

Conflicto de Intereses: Ninguno de los autores declara conflictos de intereses en relación a la información presentada.

Agradecimientos a: Bayer Chile S.A., por el constante apoyo al desarrollo y mantención del Registro GEMI, desde sus comienzos. Esta empresa no tiene ingerencia alguna en el diseño o en el contenido de ese trabajo.



Bibliografía

1. REYNOLDS H., HOCHMAN J. Cardiogenic Shock Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation* 2008; 117: 686-697.
2. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WEBB JG, SANBORN TA, WHITE HD, TALLEY JD, et al; SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-634.
3. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WHITE HD, DZAVIK V, WONG SC, MENON V, et al; SHOCK Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 1909-192.
4. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WEBB JG, DZAVIK V, BULLER CE, AYLWARD P, et al; Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 2511-2515.
5. ANTMAN EM, ANBE DT, ARMSTRONG PW, BATES ER, GREEN LA, HAND M, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
6. GUARDA E, PRIETO JC, SANHUEZA P, DAUVERGNE C, ASENJO R, CORBALÁN R, et al. Guías para el manejo del infarto agudo del miocardio con supradesnivel de ST 2012. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
7. BABAIEV A, FREDERICK P, PASTA D, EVERY N, SICHROVSKY T, HOCHMAN J. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005; 294: 448-454.
8. GOLDBERG RJ, SPENCER FA, GORE JM, LESSARD D, YARZEBSKI J. Thirty-year trends (1975-2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009; 119: 1211-1219.
9. C. NAZZAL, SEPÚLVEDA P, et al. Registro del infarto agudo del miocardio en hospitales chilenos: Registro GEMI 2011. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
10. FANG J, MENSAH GA, ALDERMAN MH, CROFT JB. Trends in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, 1979-2003, United States. *Am Heart J* 2006; 152:1035-1041.
11. GOLDBERG RJ, SPENCER FA, YARZEBSKI J, LESSARD D, GORE JM, ALPERT JS, et al. A 25-year perspective into the changing landscape of patients hospitalized with acute myocardial infarction (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 1373-1378.
12. HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WEBB JG, SANBORN TA, WHITE HD, TALLEY JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-634.
13. HOCHMAN JS, BULLER CE, SLEEPER LA, BOLAND J, DZAVIK V, SANBORN TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063-1070.
14. MENON V, WEBB JG, HILLIS LD, SLEEPER LA, ABOUD R, DZAVIK V, et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1110-1116.



Investigación Básica

Angiotensina-(1-9) disminuye el remodelamiento cardiovascular hipertensivo independiente de los niveles de ECA y de Angiotensina II.

Jackeline Moya¹, Ulises Novoa¹, Iván Godoy¹, Mario Chiong², Sergio Lavandero², Jorge Jalil¹, María Paz Ocaranza¹.

¹ Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Centro FONDAP CEMC. Universidad de Chile

Financiamiento: Fondecyt 1100874

Recibido el 12 de diciembre 2012 / Aceptado el 26 de diciembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 202 - 214

Resumen

La enzima convertidora de angiotensina I (ECA2) a través de Angiotensina (Ang)-(1-9) más que Ang-(1-7) contrarresta los efectos deletéreos de ECA y Ang II. Se desconoce si Ang-(1-9) es efectiva en el tratamiento del remodelamiento cardiovascular (RMCV) hipertensivo, en ratas con polimorfismo del gen de la ECA.

Objetivo: Determinar el efecto de Ang-(1-9) en el tratamiento del RMCV hipertensivo en ratas con niveles genéticamente determinados de ECA y Ang II.

Métodos: Ratas normotensas homocigotas, Lewis (LL) y Brown Norway (BN), se les indujo HTA a través del modelo Goldblatt (GB, 2 riñones-1 pinzado). Después de 4 semanas, las ratas hipertensas se randomizaron para recibir Ang-(1-9) (602 ng/Kg min) o una coadministración de Ang-(1-9)+A779 (100 ng/Kg min, antagonista del receptor MAS de Ang-(1-7)) durante 14 días mediante una minibomba. Como controles se usaron ratas sometidas a operación ficticia (Sham). Se determi-

nó masa corporal (MC), presión arterial sistólica (PAS), masa ventricular (MV), área de cardiomiocitos (AC), área y grosor de la túnica media (ATM, GTM), fracción volumétrica de colágeno total (FVCT) en el ventrículo izquierdo (VI), niveles proteicos de colágeno tipo I (Col I) en la aorta (Ao) y la infiltración de macrófagos en Ao y VI, por medio de su molécula específica ED1 (ED1-Ao, ED1-VI).

Resultados: La administración de Ang-(1-9) disminuyó significativamente PAS, MV, AC, FVCT, Col I, ATM, GTM, ED1-Ao (-) y ED1-VI, en las ratas hipertensas LL y BN respecto a las ratas GB sin tratamiento, respectivamente. Este efecto no fue inhibido por el antagonista A779. El polimorfismo de la ECA no modificó la respuesta al tratamiento.

Conclusión: Ang-(1-9) redujo eficazmente la HTA y el RMCV secundario, independiente al polimorfismo en el gen de la ECA. Este efecto posiblemente es directo ya que no fue mediado por Ang-(1-7). Fondecyt 1100874.

Correspondencia:

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



Angiotensin-(1-9) reduces hypertensive cardiovascular remodeling independent of ACE and Ang II levels.

Background: The angiotensin I converting enzyme 2 (ACE2) counteracts the deleterious effects of ACE and Ang II through angiotensin (Ang) -(1-9) rather than Ang-(1-7). In addition, it is not clear whether Ang-(1-9) is effective in the reversal of hypertensive cardiovascular remodeling (CVRM) in rats with ACE gene polymorphism.

Objective: To determine the effect of Ang-(1-9) in the prevention of hypertensive CVRM in rats with genetically determined levels of ACE and Ang II.

Methods: In normotensive homozygous Lewis (LL) and Brown Norway (BN) rats hypertension was induced by the Goldblatt 2 kidney-1 pinch model. After 4 weeks, rats were randomized to receive Ang- (1-9) (602 ng / Kg min) or the co administration of Ang- (1-9) + A779 (100 ng / kg min, a MAS receptor antagonist of Ang- (1-7)) for 14 days. Sham operated rats were used as controls. We determined body mass (BM), systolic blood pressure (SBP), ventricular mass (VM), car-

diomyocyte area (CA), area and thickness of the aortic media (ATM, TTM), LV total collagen volume fraction (FVCT), type I collagen protein levels (Col I) in the aorta (Ao) and macrophage infiltration in LV and Ao, through its specific molecule ED1 (ED1-Ao, ED1-VI).

Results: Continuous administration of Ang- (1-9) significantly decreased SBP, VM, CA, TCVF, Col I, TTM, and ED1 in the aorta and left ventricle of hypertensive rats. This effect was not inhibited by the antagonist A779. ACE polymorphism did not modify the response to treatment.

Conclusion: Ang- (1-9) effectively reduced hypertension induced CVRM independent of ACE gene polymorphism. This effect was not mediated by Ang-(1-7).

Fondecyt 1100874.

Keywords: Angiotensin I converting enzyme 2, ACE gene polymorphism, Ang- (1-9)

Introducción

La Hipertensión Arterial (HTA) es una enfermedad crónica con una alta prevalencia a nivel mundial¹ y nacional²; que se caracteriza por un aumento sostenido de la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg, y/o de la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.³ En la HTA, el tejido cardiovascular sufre cambios morfométricos y estructurales, proceso denominado remodelamiento cardiovascular (RMCV), que se caracteriza por el desarrollo de procesos celulares y no celulares que incluyen la hipertrofia, fibrosis, inflamación, entre otros, y que conlleva a la disfunción ventricular y endotelial.^{4,5,6}

La sobreactivación del Sistema Renina Angiotensina (SRA) es uno de los principales factores fisiopatológicos asociados al desarrollo de la HTA,⁷ específicamente la vía clásica del SRA conformada por la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) y su producto angiotensina (Ang) II. La Ang II al unirse a su receptor AT1 (RAT1) activa las vías de señalización que desencadenan un aumento de la presión arterial (PA) y cambios celulares, no celulares y funcionales en los distintos tejidos blanco como corazón y vasos, entre otros.⁴

La inhibición del SRA clásico a nivel de la ECA (IECA) y del RAT1 (ARA II) han sido las principales estrate-



gias farmacológicas para el tratamiento de la HTA y del RMCV. Aunque ambos tipos de fármacos son eficientes para reducir la PA, no han mostrado igual eficacia en disminuir los efectos patológicos del RMCV hipertensivo y por consiguiente el daño en órganos blanco persiste.⁸

El descubrimiento de la ECA homóloga (ECA2)^{9,10} estableció una nueva vía paralela del SRA. En esta vía la ECA² compete con la ECA por la hidrólisis de Ang I para formar Ang-1-9¹⁰ además ECA² transforma Ang II a Ang-1-7¹¹⁻¹² Es conocido que Ang-1-7 presenta acciones opuestas a las de Ang II, al unirse a su receptor MAS,¹³ mediando la vasodilatación y efectos anti-hipertrofos, anti-inflamatorios y anti-fibróticos.¹³⁻¹⁴ En relación a la actividad biológica de Ang-1-9, los únicos antecedentes disponibles han sido recientemente publicados por nuestro grupo, y muestran que Ang-1-9, previene la hipertrofia cardiomiocitaria in vivo e in vitro.¹⁵ Además, hemos observado una disminución significativa de los niveles de Ang-1-9, y de ECA2 en la pared aórtica de animales con HTA y remodelamiento cardiovascular.¹⁶ El tratamiento con Ang-1-9, a ratas hipertensas por infusión de Ang II, previno la HTA y el remodelamiento cardiovascular secundario, de manera directa y fue independiente de la acción de Ang-1-7.^{17,18} Estos hallazgos junto con que Ang-1-9, es parte de un eje opuesto al SRA clásico apoyan el concepto que este péptido podría permitir el control de la PA y disminuir eficazmente el del RMCV secundario.

Dado que hemos encontrado una compleja interrelación entre ECA y ECA2 y entre Ang II y Ang-1-9,^{15,19} el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la administración de Ang-(1-9) en el RMCV hipertensivo en un modelo genético en rata que expresa distintos niveles circulantes de ECA y Ang II, y cómo se modifica por efecto de la HTA renovascular dependiente de renina. Este modelo de ratas homocigotas Lewis (LL) y Brown Norway (BN) ha sido ampliamente utilizado en nuestras investigaciones previas,²⁰ describiendo que en condiciones basales, las ratas BN presentan mayores niveles de ECA, renina y Ang II pero baja actividad de NEP y Ang-1-7.^{20,21} En cambio, las ratas LL presentan características opuestas. Por otra parte, el pinzamiento de la arteria renal izquierda (modelo Goldblatt, GB, 2K-1C) genera mayor HTA en las ratas BN que las LL.²⁰

Materiales y 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 (BN y LL) machos normotensas (peso 150 ± 10 g), de 2ª generación las cuales presentan un polimorfismo en el gen ECA.²⁰ Las ratas fueron randomizadas a operación Goldblatt (GB; 2Riñons-1Clip).²² Como grupo control (S), se usaran ratas sometidas a similares condiciones de estrés. A la 4ta semana (sem) post-cirugía, las ratas con hipertensión demostrada (PAS ≥ 140 mmHg) fueron randomizadas a recibir una administración crónica de Ang-1-9 [602 ng kg⁻¹min⁻¹] o una mezcla de Ang-1-9 con A779,²³ un antagonista del receptor MAS de Ang-(1-7) [100 ng kg⁻¹min⁻¹], por un periodo de 14 días usando minibombas osmóticas implantadas en la vena yugular.

2. Parámetros hemodinámicos: La PAS fue medida semanalmente por pletismografía en la cola de las ratas previamente anestesiadas.²⁴

3. Obtención del tejido ventricular: Al final del tratamiento, los animales fueron anestesiados con Ketamina (35mg/kg) y Xilacina (7mg/kg) por vía intra-peritoneal. El miocardio y la aorta fueron extraídos y lavados en suero fisiológico, una parte del tejido fue fijado en bouin e incluido en parafina. El resto del tejido fue conservado a -80°C.

4. Determinación de hipertrofia cardiovascular: Se utilizaron cortes transversales de aorta (Ao) y ventrículo izquierdo (VI) de 5mm 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). En la Ao 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.²⁵ Para determinar el grosor de la túnica media (GTM, mm) se realizaron 10 mediciones por cada sección de anillo aórtico (40X).¹⁶ En el VI, se midió el área (AC, mm²) y perímetro de los cardiomiocitos (PC, μ m).^{15,26} Se analizaron al menos 70 imágenes celulares por animal, las que se seleccionaron aleatoriamente. Además, el grado de hipertrofia cardíaca se evaluó de acuerdo a los parámetros de masa corporal (MC, gr) y masa ventricular (MV, gr).

5. Evaluación de la fibrosis en el miocardio: Cortes transversales de VI de 5 μ m de grosor fueron teñidos con rojo picrosirio.²⁷ Las imágenes fueron captadas con una cámara digital acoplada a un microscopio. Con el aumento de 20X se tomaron fotos sucesivas hasta completar en-



tre 60-80 fotos aproximadamente. Finalmente, se fijó el lente en una zona carente de tejido y se captó una foto blanco, con el propósito identificar los espacios sin tejido. Estas imágenes fueron analizadas con el programa Matlab diseñado para la medición de Colágeno, bajo protocolo establecido en el Laboratorio.²⁰ Finalmente, se determinó el promedio de la fracción volumétrica de colágeno total (FVCT, %).

6. Determinación de la fibrosis de la pared aórtica: Se utilizaron 50mg de tejido aórtico que fueron homogenizados en tampón de lisis y centrifugado a 10000g por 30min a 4°C.²⁸ El contenido de proteínas se midió por el método de Bradford.²⁹ Para el Western blot se utilizaron 50µg de proteína total de Ao, siguiendo el protocolo descrito por Rivera et al., 2007. 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 α-actina, empleando un anticuerpo anti α-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: 10000.

7. Determinación de la inflamación cardiovascular: Cortes transversales de 4µm de grosor de Ao y VI fueron desparafinados para luego realizar desenmascaramiento antigénico del tejido con EDTA 1mM a pH 8.³⁰ 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 (Ao) y 1/400 (VI) 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 contra tinción con hematoxilina. El número de células marcadas con ED-1 se midieron de forma cuantitativa para la Ao,³¹ evaluando la razón entre el número total de células positivas para ED1 y el área de anillo aórtico (ED1/A, mm²). Para el miocardio se realizó una evaluación semi-cuantitativa estableciéndose una escala de células (Céls) positivas (+) para ED1.³²

8. Análisis de resultados: Los datos obtenidos se expresaron como promedio ± 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. Para el análisis semi-cuantitativo con valores de categorías de intervalos, se realizó test de Wil-

coxon. Se consideraron diferencias significativas con p ≤ 0,05.

Resultados

1.Efecto de Ang-1-9 en la presión arterial sistólica (PAS): La administración crónica de Ang-(1-9) a las ratas LL-GB por un periodo de 2 semanas disminuyó significativamente la PAS respecto a las ratas GB sin tratamiento, en un 15% a la 1era sem post administración y manteniendo esta disminución (18%) a la 2da sem post administración (Tabla1). Disminuciones similares en la PAS (18%) se observaron en las ratas BN-GBAng-(1-9). El bloqueo del receptor MAS con A779, no modificó el efecto anti-hipertensivo de Ang-(1-9). Independiente del polimorfismo de la ECA, Ang-(1-9) disminuyó significativamente la PAS (Tabla1).

TABLA 1

	n	MC (gr)	MV (gr)	PAS 1 sem	PAS 5 sem	PAS 6 sem
LL-Sham	8	225 ± 12	0,68 ± 0,01	116 ± 1	110 ± 1	107 ± 4
LL-GB	8	248 ± 14	1,01 ± 0,03*	111 ± 1	161 ± 4*	161 ± 3*
LL-GB						
Ang-(1-9)	7	238 ± 6	0,84 ± 0,04 *#	111 ± 4	137 ± 4*#	132 ± 3*#
LL-GB						
Ang-(1-9)+A779	4	245 ± 21	0,83 ± 0,10 *#	114 ± 1	137 ± 5*#	132 ± 4*#
BN-Sham	8	238 ± 3	0,77 ± 0,01&	109 ± 1	111 ± 2	110 ± 2
BN-GB	8	241 ± 8	1,0 ± 0,02*	109 ± 3	164 ± 4*	160 ± 2*
BN-GB						
Ang-(1-9)	7	239 ± 7	0,91 ± 0,04*	110 ± 3	134 ± 5*#	135 ± 7*#
BN-GB						
Ang-(1-9)+A779	4	211 ± 21	0,74 ± 0,08 # &	111 ± 4	142 ± 7*#	133 ± 7*#

2. Hipertrofia ventricular y cardiomiocitaria hipertensiva: En condición de normotensión la MV de las ratas BN fue un 13% mayor que las ratas LL (Tabla1). Mientras que, el área y perímetro de los cardiomiocitos no mostró diferencias entre ambos polimorfismos (203 ± 8 v/s 180 ± 9 mm², 58,8 ± 2 v/s 55,8 ± 2 mm, Fig1 A, B y C). 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. Al evaluar la hipertrofia cardiomiocitaria, se encontró un aumento significativo del 7% del AC en las ratas LL-GB (p ≤ 0,01, Fig1 A y B) y de un 23% en los animales BN-GB (p ≤ 0,001, Fig1 A y B) en relación a sus controles Sham respectivos sin diferencias entre ambos polimorfismos. En el PC sólo se observó un aumento del 9% en las ratas BN-GB versus BN-Sham (p ≤ 0,001, Fig1 A y C). La adminis-



Figura 1

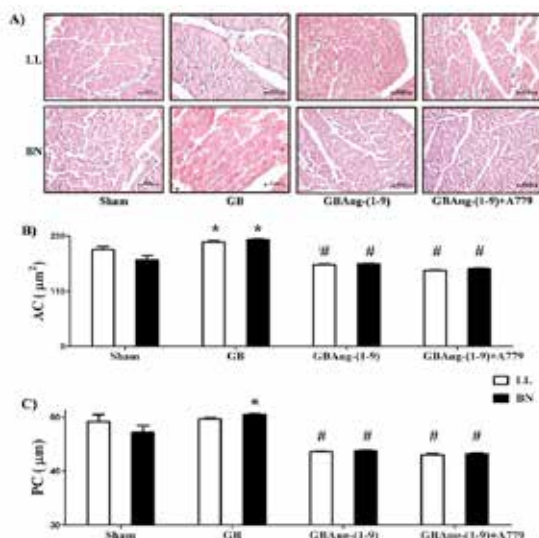


Figura 1. Efecto de Ang-(1-9) en el área de los cardiomiocitos de ratas homocigotas hipertensas. Abreviaturas: AC = Área de los cardiomiocitos, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, GBAng-(1-9) = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9), GBAng-(1-9)+A779 = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9) + A779, un antagonista del receptor de Ang-(1-7), LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA. A) cortes transversales de ventrículo de ratas hipertensas homocigotas para el polimorfismo de la ECA, teñidos con H-E. B) Evaluación del área de los cardiomiocitos. Los datos se graficaron según el promedio \pm SEM. N = 4-8. * $p \leq 0,05$ Sham y # $p \leq 0,05$ GB; después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

tracción de Ang-(1-9) disminuyó significativamente la MV en las ratas GB-LL (20%, Tabla 1) en relación al grupo LL-GB que no recibió tratamiento con Ang-(1-9). Mientras que, en ratas BN-GB tratadas con Ang-(1-9) no se observaron variaciones significativas respecto a BN-GB (Tabla 1). La administración de Ang-(1-9) disminuyó el AC (22 y 23%) tanto en ratas LL y BN GB, respectivamente versus las ratas GB sin tratamiento ($p \leq 0,0001$, Fig1 A y B). Igualmente disminuyó el PC (15 y 16) en los animales LL y BN GB versus sus controles hipertensos (Fig1 A y C). Sin observarse diferencias en el AC y PC entre ambos polimorfismos. La co-administración de Ang-(1-9) y A779, redujo la MV en las ratas LL y BN GB (18 y 26%, respectivamente, Tabla 1) respecto a sus controles GB. Igualmente, la co-administración de Ang-(1-9) y A779 también disminuyó el AC (28 y 27%, respectivamente, $p \leq 0,0001$, Fig1 A y B) y PC (17% y 18%, respectivamente, $p \leq 0,0001$, Fig1 A y C) en las ratas LL y BN GB.

3. Hipertrofia Vascular: En ratas normotensas, el polimorfismo de la ECA no determinó diferencias en el ATM ($0,360 \pm 0,03$ v/s $0,338 \pm 0,017$ mm², Fig2 A y B) y GTM ($64,78 \pm 3,34$ v/s $65,20 \pm 1,84$ mm, Fig2 A y C).

Figura 2

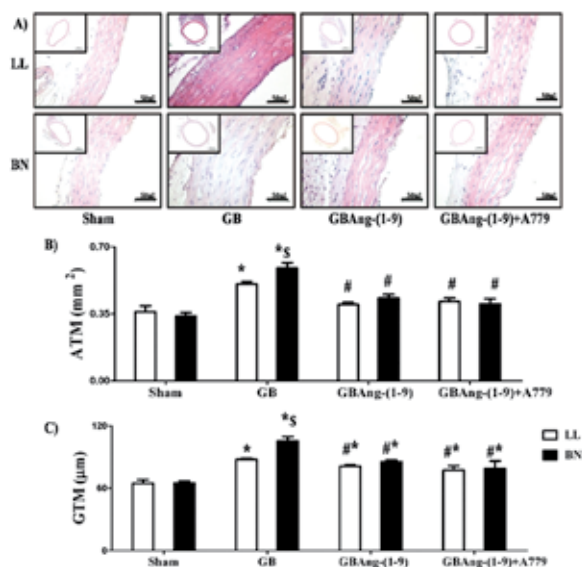


Figura 2. Efecto de Ang-(1-9) en la hipertrofia aórtica de ratas hipertensas homocigotas para el polimorfismo de la ECA. Abreviaturas: ATM = Área de la túnica media, GTM = Grosor de la túnica media, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, GBAng-(1-9) = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9), GBAng-(1-9)+A779 = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9) + A779, un antagonista del receptor de Ang-(1-7), 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. B) Gráfico del ATM. C) Gráfico del GTM. Los resultados fueron graficados según el promedio \pm SEM. N = 4-8. * $p \leq 0,05$ Sham, \$ $p \leq 0,05$ LL-GB y # $p \leq 0,05$ GB; después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

En ratas hipertensas, se encontró un aumento significativo del ATM de un 50% en las ratas LL ($p = 0,002$, Fig2 A y B) y de un 74% en las ratas BN ($p = 0,001$, Fig2 A y B). El GTM aumentó un 36% en las ratas LL ($p = 0,002$, Fig2 A y C) y un 62% en las ratas BN ($p = 0,001$, Fig2 A y C) hipertensas versus sus controles sham. El polimorfismo de la ECA determinó que las ratas BN-GB muestran mayor ATM ($0,589 \pm 0,027$ v/s $0,505 \pm 0,013$ mm², $p = 0,022$, Fig2 A y B) y GTM ($105,50 \pm 4,09$ v/s $87,85 \pm 0,86$ mm, $p = 0,001$, Fig2 A y C) que las ratas LL-GB. Ang-(1-9) disminuyó significativamente el ATM en un 21% ($p = 0,002$, Fig2 A y B) y el GTM un 7% ($p = 0,002$, Fig2 A y C) en las ratas LL-GBAng-(1-9) v/s LL-



GB. Igualmente en ratas BN-GB Ang-(1-9), disminuyó el ATM un 26% ($p = 0,001$ Fig2 A y B) y el GTM un 19% ($p = 0,001$, Fig2 A y C), versus BN hipertensas. El polimorfismo de la ECA no determinó una respuesta diferente en el ATM y GTM (Fig.2). La co-administración de Ang-(1-9) y A779, disminuyó significativamente en las ratas LL y BN GB, el ATM (18%, $p = 0,01$ y 32%, $p = 0,006$ respectivamente; Fig2 A y B) y el GTM (12%, $p = 0,01$ y 25%, $p = 0,006$ respectivamente, Fig2 A y C) en comparación a los animales LLy BN-GB sin tratamiento.

Figura 3

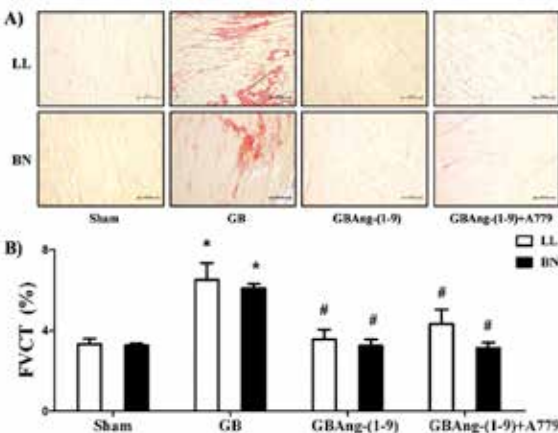


Figura 3. Efecto de Ang-(1-9) en el porcentaje de colágeno miocárdico en ratas hipertensas homocigotas para el polimorfismo de la ECA. Abreviatura: FVCT = Facción volumétrica de colágeno total, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, GBAng-(1-9) = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9), GBAng-(1-9)+A779 = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9) + A779, un antagonista del receptor de Ang-(1-7), LL = ratas Lewis con menor actividad de la ECA y BN = ratas Brown Norway con mayor actividad de la ECA. A) Cortes de la zona miocárdica del VI teñidos con rojo picrosirio. B) gráfico de la FVCT entre los modelos experimentales. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM, $N = 4-8$, * $p \leq 0,05$ Sham y # $p \leq 0,05$ GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

4. Fibrosis miocárdica: En ratas normotensas el polimorfismo de la ECA no determinó diferencias en la FVCT ($3,33 \pm 0,26$ v/s $3,28 \pm 0,08$, %, Fig3 A y B) entre las ratas LL y BN Sham, respectivamente. En respuesta al estímulo hipertensivo las ratas LL y BN GB mostraron un aumento estadísticamente significativo de la FVCT ($6,53 \pm 0,83$ v/s $3,33 \pm 0,26$ %, $p \leq 0,0001$ y $6,10 \pm 0,22$ v/s $3,28 \pm 0,08$ %, $p = 0,001$, respectivamente, Fig3 A y B) versus los ani-

males normotensos LL y BN. El polimorfismo de la ECA no determinó diferencias significativas en el contenido de colágeno entre las ratas LL y BN GB (Fig3 A y B). La administración de Ang-(1-9) disminuyó un 45% la FVCT en las ratas LL-GB ($p = 0,008$, Fig3 A y B) versus LL-GB sin tratamiento. Igualmente, en las ratas BN-GB la Ang-(1-9) disminuyó un 47% la FVCT ($p = 0,002$, Fig3 A y B) respecto a las ratas BN-GB sin tratamiento. La co-administración de Ang-(1-9) y A779 en las ratas hipertensas LL y BN, no modificó el efecto anti-fibrótico de Ang-(1-9) y de regresar el contenido de colágeno total respecto a los animales GB que recibieron sólo Ang-(1-9), observándose en las ratas LL y BN GB tratadas con Ang-(1-9) y A779 una disminución significativa de la FVCT (34%, $p = 0,05$ y 48%, $p = 0,01$ respectivamente, Fig3 A y B) versus los animales LL y BN GB sin tratamiento. El polimorfismo de la ECA no determinó una respuesta diferencial al tratamiento en la FVCT (Fig3 A y B), entre las ratas LL y BN hipertensas.

Figura 4

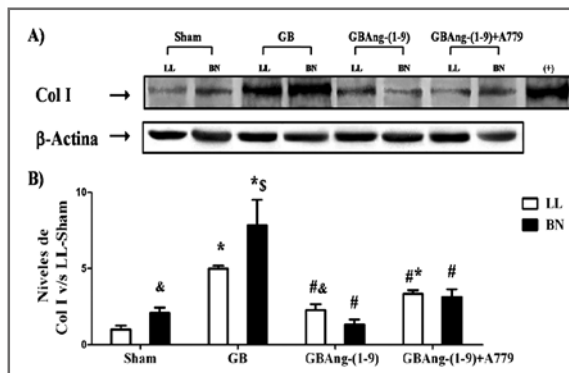


Figura 4. Efecto de Ang-(1-9) en los niveles proteicos de colágeno I en la pared aórtica en ratas hipertensas homocigotas para el polimorfismo de la ECA. Abreviatura: Col I = colágeno I, Sham = ratas normotensas, GB = ratas hipertensas, GBAng-(1-9) = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9), GBAng-(1-9)+A779 = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9) + A779, un antagonista del receptor de Ang-(1-7), 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 entre los 4 grupos experimentales. B) Gráfico de los niveles de Col I v/s LL-Sham. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM, $N = 4-8$, * $p \leq 0,05$ Sham, & $p \leq 0,05$ LL-Sham, \$ $p \leq 0,05$ LL-GB y # $p \leq 0,05$ GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.

5. Fibrosis vascular: En condición de normotensión los niveles proteicos de Col I fueron significativamente mayores en las ratas BN versus LL-Sham ($2,08 \pm 0,37$ v/s $1 \pm 0,25$, $p = 0,05$, Fig4 A y B). Frente a una condición de



hipertensión, el nivel proteico de Col I en las ratas LL y BN GB aumentó significativamente 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, Fig4 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 $4,98 \pm 0,20$, $p = 0,011$, Fig4 A y B). La administración crónica de Ang-(1-9) en los animales hipertensos, disminuyó significativamente los niveles proteicos de Col I en las ratas LL-GB, versus las ratas LL-GB sin tratamiento (Col I: $2,28 \pm 0,38$ v/s $4,98 \pm 0,20$, $p = 0,001$, Fig. 4). Igual comportamiento se observó en las ratas BN-GB tratadas con Ang-(1-9) (Col I: $1,34 \pm 0,31$ v/s $7,83 \pm 1$, $p \leq 0,0001$, Fig4 A y B) respecto a su control hipertensos. El efecto anti-fibrótico de Ang-(1-9) no se alteró por la co-administración de A779, observándose en las ratas LL y BN GB una disminución significativa de los niveles proteicos de Col I (33%, $p = 0,01$ y 54%, $p = 0,028$, respectivamente, Fig4 A y B). El polimorfismo de la ECA, no determinó una respuesta fibrótica diferencial (Fig4 A y B) entre las ratas LL y BN GB con tratamiento.

6. Inflamación miocárdica: Las ratas normotensas LL y BN no mostraron diferencias en el número de células infiltradas positivas para ED1 (Tabla 2). Mientras que, en animales hipertensos se encontraron mayores niveles de Célts (+) para ED1 en comparación con la ratas Sham, donde a los grupos LL y BN GB se les asignó un valor de 2 según escala semi-cuantitativa. Estableciendo que los animales presentaron un número moderado de Célts (+) para ED1 distribuidos homogéneamente en el VI, con un rango de 20 a 39 Célts (+) ED1, aproximadamente (2 v/s 0 valor asignado, LL: $p = 0,019$ y BN: $p = 0,038$, Tabla 2). El análisis semi-cuantitativo no encontró diferencias asociadas al polimorfismo de la ECA, entre las ratas hipertensas LL y BN. El efecto de Ang-(1-9) en las ratas LL y BN GB disminuyó el número de Célts (+) para ED1, según la escala semi-cuantitativa, en relación con los animales hipertensos sin tratamiento (1 v/s 2 valor asignado, LL: $p = 0,037$ y BN: $p = 0,05$, Tabla 2). La co-administración de Ang-(1-9) y A779 no modificó el efecto anti-inflamatorio de Ang-(1-9) en las ratas hipertensas LL y BN (Tabla 2).

7. Inflamación en la pared aórtica: En ratas normotensas, se observó un aumento del 60% en la razón entre las células totales positivas para ED1 y el área del anillo aórtico (ED1/A) en las ratas BN respecto a los animales LL ($p = 0,005$, Fig 5 A y B). La hipertensión aumentó sig-

TABLA 2

Modelo	n	Valor asignado	Rango de Cels (+) ED-1	Significando
LL-Sham	7	0	0	Sin presencia de Célts (+) ED-1
LL-GB	7	2	20 a 39	Número moderado de Célts (+) ED-1 distribuidos homogéneamente en VI
LL-GB Ang-(1-9)	7	1	0 a 19	Bajo número de Célts (+) ED-1 aislados en VI
LL-GB Ang-(1-9)+A779	4	1	0 a 19	Bajo número de Célts (+) ED-1 aislados en VI
BN-Sham	9	0	0	Sin presencia de Célts (+) ED-1
BN-GB	7	2	20 a 39	Número moderado de Célts (+) ED1 distribuidos homogéneamente en VI
BN-GB Ang-(1-9)	7	1	0 a 19	Bajo número de Célts (+) ED1 aislados en VI
BN-GB Ang-(1-9)+A779	4	1	0 a 19	Bajo número de Célts (+) ED1 aislados en VI

nificativamente la razón ED1/A en las ratas LL (918 ± 117 v/s 246 ± 27 N° células/lmm², $p \leq 0,0001$, Fig 5 A y B) y BN (1422 ± 192 v/s 394 ± 32 N° células/mm², $p = 0,001$, Fig 5 A y B) con respecto a los controles LL y BN normo-

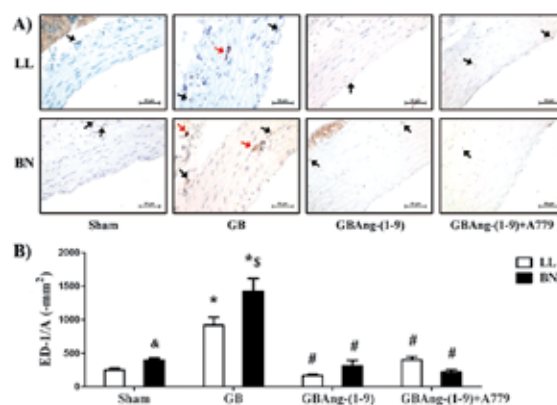


Figura 5. Efecto de Ang-(1-9) en la infiltración de macrófagos a nivel vascular en ratas hipertensas. Abreviaturas: Célts T (+) ED-1/A = Razón entre el número de células totales positivas para ED-1 y el área de anillo aórtico, Sham = grupos normotensos, GB = grupos hipertensos, GBAng-(1-9) = grupos hipertensos tratados con Ang-(1-9), GBAng-(1-9)+A779 = grupos hipertensos tratados con Ang-(1-9) + A779, 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, >= cels (+) ED-1 y >= cúmulo de cels (+) ED-1. A) Inmunohistiquímica de cortes de la pared aórtica revelados con Diaminobenzidina y contrainción con hematoxilina. Se graficó la razón Cels T (+) ED-1/A (B) entre los modelos experimentales. Los datos fueron graficados según el promedio \pm SEM, $N = 4-8$, & $p \leq 0,05$ LL-Sham, * $p \leq 0,05$ Sham, \$ $p \leq 0,05$ LL-GB y # $p \leq 0,05$ GB, después de Kruskal-Wallis, seguido de un análisis de Mann-Whitney para comparación entre grupos.



tenos. 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). La administración de Ang-(1-9) a la 4ta sem post-cirugía GB, disminuyó significativamente la razón ED1/A un 82% en las ratas LL-GB ($p \leq 0,0001$, Fig 5 A y B) y un 78% en las ratas BN-GB ($p = 0,001$, Fig 5 A y B) respecto a las ratas hipertensas LL y BN sin tratamiento. La co-administración de Ang-(1-9) + A779 mantuvo el efecto anti-inflamatorio de Ang-(1-9) disminuyendo significativamente en la razón ED1/A en los modelos LL y BN GB Ang-(1-9)+A779 (57%, $p = 0,012$ y 85%, $p = 0,004$ respectivamente, Fig5 A y B) versus los grupos LL y BN GB. No se encontró variación en la razón ED1/A asociadas a los niveles genéticamente determinados de ECA y Ang II entre las ratas LL y BN tratadas con Ang-(1-9) o con la co-administración de Ang-(1-9) y A779.

Discusión

Los principales resultados de este estudio fueron, el polimorfismo de la ECA con mayores niveles de ECA y Ang II determinó: a) en ratas normotensas e hipertensas mayor fibrosis e inflamación en la pared aórtica y b) En ratas hipertensas mayor hipertrofia miocitaria. La administración crónica de Ang-(1-9) a ratas hipertensas disminuyó significativamente a) La PAS y el RMCV en órganos blanco como corazón y aorta, b) la hipertrofia c) la fibrosis y d) la inflamación. El polimorfismo de la ECA no determinó una respuesta diferencial al tratamiento con Ang-(1-9).

1. Polimorfismo de la ECA y RMCV: En condiciones de normotensión, el polimorfismo de la ECA determinó un aumento de MV, niveles proteicos de Col I e infiltración de macrófagos en la pared aórtica de ratas BN versus LL. Estos resultados son apoyados por resultados descritos por Ocaranza et al., (2008)³³ que establecieron un mayor remodelamiento molecular expresado como mayores niveles de ARNm y proteína de TGF β 1, PAII y MCP-1 en la pared aórtica de las ratas BN respecto a las ratas LL. Además, los niveles de expresión genética y proteica para ECA fueron significativamente mayores, mientras que los de ECA2 fueron menores en los animales BN versus LL. Recientemente, resultados del laboratorio han mostrado, que existe un mayor remodelamiento de la pared aórtica en ratas BN normotensas con respecto a las ratas LL,²⁹ asociado a un mayor estrés oxidativo por aumen-

to de la actividad de la NADP(H) y mayor producción de radicales O₂-.³⁴

2. Polimorfismo de la ECA y su relación con HTA y su RMCV:

Diversos estudios han examinado la asociación entre el genotipo de la ECA y alteraciones cardíacas como la HTA, restenosis arterial coronaria, etc, entre otras.³⁵ En general, los resultados de estos estudios clínicos y poblacionales han indicado que el polimorfismo del gen de la ECA parece no contribuir al desarrollo de HTA en humanos.³⁶ Nuestros resultados no muestran diferencias significativas en la PAS entre las ratas hipertensas BN y LL (N=8 y 6 semanas de ensayo). Por el contrario, resultados previos del laboratorio²⁰ han mostrado que el polimorfismo que determina mayores niveles de ECA y Ang II, muestra mayor PAS en ratas sometidas a un estímulo hipertensivo. Estas diferencias pudieron ser encontradas en un tamaño muestral mayor (N=19-41 animales) y a tiempos de exposición al estímulo hipertensivo de 9 semanas. Igualmente, en humanos los estudios que han encontrado una correlación entre hipertensión y el polimorfismo DD han tenido que reclutar muestras poblacionales grandes.³⁷ Además, se ha mostrado 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 (1998)³⁸ 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. Nuestros resultados muestran que frente al estímulo hipertensivo las ratas BN-GB mostraron, un aumento de la hipertrofia, fibrosis e inflamación a nivel de la pared aórtica, con respecto a 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 HTA. Es conocido que la Ang II induce hipertrofia de la pared aórtica por medio de un incremento de la PA 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.³⁹ Además varios estudios han demostrado que Ang II induce fibrosis e inflamación vascular.^{40,41} 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.⁴²



3. Efecto de Ang-(1-9) en la hipertensión arterial:

Aunque la Ang-(1-9) está presente en plasmas humanos y de ratas¹⁹ y sus niveles circulantes están aumentados en condiciones patológicas como en el remodelamiento temprano post IAM¹⁹ o en animales tratados con inhibidores de la ECA,¹⁰ sus efectos biológicos recién han comenzado a describirse.¹⁶ Los antecedentes disponibles a la fecha en relación al compromiso de componentes de la vía paralela del SRA en la HTA están concentrados en la ECA-2 y la Ang-(1-7),⁴³ mostraron en ratas espontáneamente hipertensas (SHRSP) que tienen menor expresión génica y proteica de ECA-2 en riñón, el rol de la ECA-2 en la patogénesis de la HTA. Específicamente generaron ratas transgénicas SHRSP que sobreexpresaron la ECA-2 humana en células musculares lisas vasculares (SHRSP-ACE2). Las ratas SHRSP-ACE2 mostraron aumento en los niveles de Ang-(1-7), disminución de la presión sanguínea, menor respuesta vasoconstrictora al estímulo de Ang II y mejoría en la función endotelial comparado con las ratas SHRSP.⁴³ Por su parte la Ang-(1-7) ha mostrado ser un importante regulador de la función cardiovascular y renal promoviendo la vasodilatación, apoptosis y efecto anti-proliferativo.^{14,15} La Ang-(1-7), a través de su receptor, el producto del oncogén Mas⁴⁴ estimularía la óxido nítrico sintetasa (NOS) y contrarrestaría las acciones de Ang II. El efecto de la Ang-(1-7) también podría ser vía su unión al receptor tipo 2 de Ang II, aumentando la unión de bradikinina a su receptor B2.⁴⁵ Ang-(1-7) se degrada a péptidos inactivos por acción de la ECA. Por lo tanto, la inhibición de la ECA podría aumentar los niveles de Ang-(1-7) y simultáneamente disminuir los de Ang II. Ya que Ang-(1-7) es un potente péptido vasodilatador, su acción contrarrestaría el efecto vasopresor de Ang II. Por lo tanto, la ECA-2 intervendría en la mantención del tono vascular, contrarregulando los efectos derivados de la ECA.⁴⁶ Los resultados del estudio muestran que la administración crónica de Ang-(1-9) disminuye la PAS tanto en las ratas hipertensas LL y BN. Este efecto se mantuvo en las ratas tratadas con Ang-(1-9)+A779, mostrando que el efecto antihipertensivo de Ang-(1-9) es directo y no es mediado por la transformación de Ang-(1-9) a Ang-(1-7). Se conoce que Ang-(1-9) favorece la unión de la Bradikininas (BK) a su receptor B2, probablemente por cambios conformacionales en el complejo ECA- receptor B2,⁴⁷ beneficiando las acciones de la BK al estimular la vasodilatación, la formación de NO y de prostaciclina.⁴⁸

4. Efecto de Ang-(1-9) en el RMCV hipertensivo: Recientemente, hemos publicado que Ang-(1-9) presenta efectos biológicos al prevenir la hipertrofia miocárdica tanto in vivo in vitro.¹⁶ Además, resultados también recientes del laboratorio mostraron que ratas sometidas a un estímulo hipertensivo por sobrecarga de presión presentaron menores niveles de ECA2 y Ang-(1-9), lo que se asoció a un mayor remodelamiento de la pared aórtica.¹⁷ Nuestros resultados muestran que el tratamiento crónico con Ang-(1-9) de ratas hipertensas LL y BN con Ang-(1-9) disminuyó la MV, la hipertrofia de la pared aórtica y de los cardiomiocitos, además de la fibrosis miocárdica, contenido de colágeno I e inflamación en la pared aórtica. Estudios realizados en un modelo experimental post-IAM, determinó un aumento de la actividad enzimática de la ECA y de los niveles de Ang II, junto a una disminución de la actividad enzimática de la ECA2 y de los niveles de Ang-(1-9),¹⁹ estos cambios, favorecieron la fibrosis miocárdica en el área no infartada y el desarrollo de hipertrofia ventricular patológica.¹⁹ Es conocido que el Enalapril disminuye el remodelamiento cardíaco post-IAM, efecto que se asocia a la disminución de la actividad de ECA y de los niveles de Ang II, en conjunto con un aumento en la actividad de la ECA2 y de los niveles de Ang-(1-9).¹⁶ Por largo tiempo, la atención se ha enfocado en la Ang-(1-7), y como este péptido contrarresta los efectos de Ang II, a través de la estimulación de la Oxido Nítrico Sintasa y de los niveles de Bks.⁴⁵ Estudios en ratas que recibieron una administración crónica de Ang-(1-7), comprobaron su capacidad para prevenir el remodelamiento cardíaco inducido por Ang II y la fibrosis cardíaca asociada a la hipertensión.⁴⁹ Investigaciones sugieren que la unión de Ang-(1-7) al receptor específico en fibroblastos cardíacos inicia efectos anti-fibróticos y anti-tróficos.⁵⁰

Existe solo un reporte recientemente publicado por Kramkowski et al., 2010⁵¹ respecto a efectos adversos de la administración de Ang-(1-9) a ratas a dosis de 1893 ng kg⁻¹ min⁻¹ por un periodo de 65 minutos. Los autores observaron un efecto protrombótico de Ang-(1-9) probablemente mediado por mayor formación de fibrina, activación de plaquetas o por la conversión de Ang-(1-9) a Ang II debido a la hidrólisis por enzimas presentes en la sangre, como también las presentes y liberadas por las plaquetas. Es importante hacer notar que estos efectos adversos no han sido descritos previamente y fueron observados en una dosis tres veces mayor que la dosis usada en nuestros ensayos in vivo de ratas con hipertensión establecida. Has-



ta la fecha se han establecido dos ejes primordiales en el balance fisiológico del SRA, el eje vasoconstrictor, ECA-Ang II-RAT1 y el eje vasodilatador, ECA2-Ang-(1-7)-receptor MAS,⁵² sin tomar importancia al posible rol del eje ECA2-Ang1-9. Nuestros resultados apoyan el concepto que Ang-(1-9) tiene un efecto antihipertensivo junto con ser eficaz en disminuir o regresar el remodelamiento cardiovascular y daño en órganos blanco secundario a la hipertensión.

Las principales limitaciones de este estudio fueron que no se determinaron los niveles de las angiotensinas. Además, se desconocen las posibles vías de transducción de señales activadas por Ang-(1-9), que pudieran contribuir a la disminución de la HTA y del remodelamiento cardio-

vascular). La proyección de este trabajo es que Ang-(1-9) podría constituir un nuevo modelo de fármaco peptídico para el tratamiento de la HTA y su RMCV asociado. Además, el conocimiento del receptor de Ang-(1-9) permitirá modelar y sintetizar péptidos miméticos de Ang-(1-9) más eficaces y seguros en el tratamiento de la hipertensión y del daño residual en órganos blanco.

En conclusión, Ang-(1-9) disminuye eficazmente la HTA y el remodelamiento cardiovascular secundario, independientemente del polimorfismo del gen de la ECA. Este efecto es directo ya que no fue mediado por Ang-(1-7).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado Fondecyt 1100874.



Referencias

1. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Programa general. Prevención de las enfermedades crónicas: Una inversión vital. Public Health Agency of Canada, 2005.
2. MINISTERIO DE SALUD, Encuesta Nacional de Salud de Chile 2003; 1:95-121.
3. MOLINER J.R, DOMÍNGUEZ M, GONZÁLEZ M.C, ALFARO G, CRESPO J, RODRÍGUEZ M, et al. Hipertensión Arterial. Guías clínicas 2004; 4:1-10.
4. TOUZY R. Intracellular mechanisms involved in vascular remodeling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol.* 2005; 90: 449-455.
5. 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.
6. BERK B, FUJIWARA K, LEHOUX S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 568-575.
7. MESSERLI F, WILLIAMS B, RITZ E. Essential hypertension, *Lancet* 2007; 370:591-603
8. AHUMADAL, BORJA H, GERE A, JALIL J, LUCO L, MONTERO J, et al. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. 1ra Ed. Santiago: Minsal, Chile, 2006.
9. TIPNIS S, HOOPER N, HYDE R, KARRAN E, CHRISTIE G, TURNER AJ, et al. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem* 2000; 275: 33238-33243.
10. 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.
11. VICKERS CH, HALES P, KAUSHIK H, 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.
12. RICE G, THOMAS D, GRANT P, TURNER A, HOOPER N. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004; 383:45-51.
13. SANTOS R, CASTRO C, GAVA E, PINHEIRO S, ALMEIDA A, 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.
14. FERRARIO C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; 47: 515-521.
15. OCARANZA M, LAVANDERO S, JALIL J, 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.
16. OCARANZA M, MOYA J, PINTO M, ESCUDEROS N, VALENZUELA F, VARAS M, 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 de las ratas hipertensas. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29:69-82.
17. LAGOS T, ESCUDE N, NOVOA U, GODOY I, CHIONG M, et al. Angiotensina 1-9 previene la hipertensión arterial y el remodelamiento de la pared aortica inducido por Angiotensina II. *Rev Chil Cardiol, Libro resúmenes* 2009; 38:333-334.
18. GONZÁLEZ L, CONTRERAS A, NOVOA U, GODOY I, CHIONG M, et al. Evidencias in vitro e in vivo de la acción antihipertrofica de Angiotensina 1-9 en el cardiomiocito. *Rev Chil Cardiol, Libro resúmenes* 2009; 38:299-300.
19. OCARANZA M, GODOY I, JALIL J, VARAS M, PATRICIA COLLANTES, PINTO M, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006; 48:572-578.
20. OCARANZA M, PIDDO A, FAÚNDEZ P, LAVANDERO S, JALIL J. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism influences chronic hypertensive response in the rat Goldblatt model. *J. Hypertension* 2002; 20:413-420.
21. OLIVERI C, OCARANZA M, CAMPOS X, LAVANDERO S, JALIL J. Angiotensin I-converting enzyme modulates neutral endopeptidase activity in the rat. *Hypertension* 2001; 38:650-654.
22. 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.
23. LARA L, BICA R, SENA S, CORREA J, MARQUES-FERNANDES M, LOPES AG, et al. Angiotensin-(1-7) reverts the stimulatory effect of angiotensin II on the proximal tubule Na (+)-ATPase activity via a A779-sensitive receptor. *Regul Pept* 2002; 103:17-22.
24. OCARANZA M, GODOY I, JALIL J, VARAS M, PATRICIA COLLANTES P, PINTO M, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006; 48:572-578.
25. IGASE M, STRAWN W, GALLAGHER P, GEARY R, FERRARIO C. 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.
26. NAKAMURA K, FUSHIMI K, KOUCHI H, MIHARA K, MIYAZAKI M. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor- α and angiotensin II. *Circulation* 1998; 98:794-799.
27. JALIL J, JANICKI J, PICK R, WEBER K. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension. Response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4:51-55.
28. RIVERA P, OCARANZA M, LAVANDERO S, JALIL J. RHO KINASE Activation and Gene Expression Related to Vascular Remodeling in Normotensive Rats With High Angiotensin I Converting Enzyme Levels. *Hypertension* 2007; 50:792-798.
29. 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.
30. SALVADÓ M, MARTÍNEZ S, ÁLVARO T, BARBERA M, RISA R, et al. Técnicas de desenmascaramiento antigénico en inmunohistoquímica. *Rev Esp Patol* 2001; 34:255-260.
31. LIU J, YANG F, YANG X, JANKOWSKI M, PAGANO P. NAD (P)H Oxidase Mediates Angiotensin II-Induced Vascular Macrophage Infiltration and Medial Hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:776-782.
32. ALLAN A, FENNING A, LEVICK S, HOEY A, BROWN L. Reversal of cardiac dysfunction by selective ET-A receptor antagonism. *British J Pharmacol* 2005; 146:846-853.
33. OCARANZA M, MOYA J, VALENZUELA F, VARAS M, JALIL J. Menor expresión de la enzima convertidora de Angiotensina homóloga (ECA2) se asocia a mayor remodelamiento de la pared aórtica de ratas con niveles genéticamente elevados de Angiotensina II. *Rev Chil Cardiol* 2008; 27:167-171.
34. JALIL J, PÉREZ A, OCARANZA M, BARGETTO J, GALAZ A, LAVANDERO S, et al. Increased aortic NADPH oxidase activity in rats with genetically high angiotensin-converting enzyme levels. *Hypertension* 2005; 46:1362-1367.
35. 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.
36. 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.
37. O'DONNELL C, LINDPAINTENER K, LARSON M, RAO V, ORDOVAS J, SCHAEFER EJ, 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.
38. CHALLAH M, VILLARD E, PHILIPPE M, RIBADEAU-DUMAS A, GIRAudeau B, JANIAK P, et al. Angiotensin I-converting enzyme genotype influences arterial response to injury in normotensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;182:235-243.
39. PARKER S, WADE S, Prewitt R. Pressure Mediates Angiotensin II-Induced Arterial Hypertrophy and PDGF-A. *Hypertension* 1998; 32:452-458.
40. RUPÉREZ M, LORENZO O, BLANCO-COLIO L, ESTEBAN V, EGIDO J, RUIZ-ORTEGA M, et al. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis. *Circulation* 2003; 108, 1499-1505.
41. ZHAO Q, ISHIBASHI M, HIASA K, TAN C, TAKESHITA A, EGASHIRA K, et al. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension* 2004; 44:264-270.



42. TOUYZ R, BERRY C. Recent advances in angiotensin II signaling. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:1001-1015.
43. RENTZSCH B, TODIRAS M, ILIESCU R, POPOVA E, CAMPOS L, OLIVEIRA ML, 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.
44. SANTOS R, SIMOES E, SILVA A, MARIC C, SILVA D, DE BUHR I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:8258-8263.
45. LI P, CHAPPELL M, FERRARIO C, BROSNIHAN K. ANGIOTENSIN (1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1997; 29:394-400.
46. YAGIL Y, YAGIL C. Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension* 2003; 41:871-873.
47. ERDÖS E, JACKMAN H, BROVKOVYCH V, TAN F, DEDDISH P. Products of angiotensin I hydrolysis by human cardiac enzymes potentiate bradykinin. *J. Moll. Cell. Cardiol* 2002; 34:1569-1576.
48. SCHMAIER A. The kallikrein-kinin and the renin-angiotensin systems have a multilayered interaction *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2003; 285:1-13.
49. GROBE J, MECCA A, LINGIS M, SHENOY V, BOLTON T, MACHADO JM, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H736-H742.
50. IWATA M, COWLING R, GURANTZ D, MOORE C, ZHANG S, YUAN JX, et al. Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:2356-2363.
51. KRAMKOWSKI K, MOGIELNICKI A, LESZCZYNSKA A, BUCZKO W. Angiotensin-(1-9), the product of angiotensin I conversion in platelets, enhances arterial thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61:317-24.
52. IWAI M. AND 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.



Síndrome corazón de atleta: historia, manifestaciones morfológicas e implicancias clínicas.

Fernando Yañez

Profesor Asistente División Enfermedades Cardiovasculares
Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 11 de noviembre 2012 / Aceptado el 11 de diciembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 215 - 225

Introducción:

La actividad física y deporte han sido motivo de interés para la sociedad en general y para la medicina en particular al menos desde la antigua Grecia y en la actualidad su práctica sistemática moderada es recomendada por diferentes organizaciones médicas, pues hay suficiente evidencia científica que asocia la práctica de actividad física y deporte, con la reducción de la mortalidad general y cardiovascular, pero por otra parte, también es conocido que el ejercicio físico en especial si es intenso incrementa transitoriamente el riesgo de eventos cardiovasculares y en particular la muerte súbita de causa cardíaca en los portadores de estas patologías, y que aunque es muy infrecuente, es ampliamente difundida por los medios de comunicación produciendo inquietud en toda la comunidad, en especial cuando se trata de deportistas de alto rendimiento, quienes -se supone- son un ejemplo de salud para toda la población.

Por otra parte desde del siglo XIX se plantea que tanto que el ejercicio físico prolongado e intenso como el entrenamiento deportivo sistemático pueden producir

cambios agudos y/o adaptaciones cardiovasculares las que han sido motivo de interés para entrenadores, fisiólogos y médicos, ya sea en la búsqueda de conocer su impacto en la salud como en el rendimiento de los deportistas. Así, autores como William y Arnols en 1899 al estudiar participantes en la maratón de Boston¹ señalan que éstos sufren signos de fatiga cardíaca como efecto de la prueba, demostrados por un incremento agudo del tamaño cardíaco a la percusión del tórax y la presencia de insuficiencia mitral a la auscultación en el 84% de ellos, pero en cambio previamente Henschen en 1898, describió también por percusión en el tórax el crecimiento del corazón en esquiadores de fondo considerándolo como un hecho fisiológico debido al entrenamiento atlético y favorable para sus resultados deportivos al compararlo con sus rendimientos siendo la primera descripción en la literatura de lo que hoy con el paso del tiempo, la investigación, el incremento del conocimiento médico y con el apoyo de diferentes técnicas de diagnóstico llevaron a los especialistas en cardiología y deporte a definir como “síndrome de corazón de atleta”.

Correspondencia:

Dr. Fernando Yañez
Profesor Asistente División Enfermedades Cardiovasculares
Director Programa Medicina del Deporte
Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile
fyanez@uc.cl



En este contexto, a continuación pretendemos brevemente revisar la repercusión anatómica y funcional del ejercicio físico intenso y sistemático sobre el aparato circulatorio, las posibles respuestas y adaptaciones cardiovasculares producidas por el ejercicio intenso agudo y el entrenamiento mantenido en el tiempo, así como los criterios y métodos que permitan diferenciar los fenómenos que se consideran fisiológicos y propios de la práctica deportiva de los procesos patológicos que inclusive en algunas condiciones pueden ser causa de muerte súbita en deporte y cuáles son las evaluaciones básicas recomendadas en la actualidad por las organizaciones médicas y deportivas para intentar evitarla.

Respuestas y adaptaciones cardiovasculares al ejercicio: síndrome corazón de atleta y fatiga cardíaca por esfuerzo.

Los espectáculos que vemos en el deporte de alto rendimiento se deben a prolongados, intensos y cada vez más sofisticados procesos de entrenamiento de deportistas especialmente dotados genéticamente y con una gran tolerancia psicológica al esfuerzo. Pero para que estos resultados se alcancen son necesarias modificaciones antropométricas, morfológicas, metabólicas y funcionales en diferentes sistemas del organismo entre los cuales destaca el sistema circulatorio.

Las adaptaciones cardiovasculares son tanto centrales como periféricas, las primeras se han denominado corazón de atleta, pero para ser consideradas como tales tienen como requisito básico el antecedente de una práctica deportiva sistemática, intensa y prolongada, y de la existencia de rendimientos físicos superiores. Desde la década del setenta, en especial con la descripción de Morganroth, se ha estimado que la frecuencia, características y magnitud de las adaptaciones cardíacas dependen del tipo de deporte practicado y éstos se han dividido en los que tienen un componente fundamental de entrenamiento aeróbico (ejercicio isotónico), como natación o atletismo de fondo y en las que predomina el entrenamiento de fuerza (ejercicio isométrico), como la halterofilia y los lanzamientos de atletismo y aquellas disciplinas mixtas entre resistencia y fuerza como ciclismo, remo y la mayor parte de los deportes colectivos.

El ejercicio isotónico o dinámico, tiene como requerimiento metabólico fundamental el incremento del

consumo de oxígeno que permite producir la energía necesaria para cualquier actividad deportiva continua de más de tres minutos de duración, lo que requiere por una parte un incremento significativo del gasto cardíaco que depende del aumento de la frecuencia cardíaca que puede ser tres o más veces el valor basal y del volumen expulsivo sistólico, que puede alcanzar hasta el doble de su nivel en reposo en ejercicio en decúbito, con un aumento inicial del volumen de fin de diástole en función de un incremento del retorno venoso y luego de la fracción de eyección por un mayor inotropismo ventricular, por otra a nivel de la circulación periférica se produce un descenso de la resistencia vascular y un incremento de la extracción de oxígeno en los tejidos activos. En forma secundaria el mayor gasto cardíaco se produce una elevación progresiva tanto de la presión arterial sistémica como de la presión del circuito pulmonar.

En cuanto al ejercicio isométrico o estático, durante su fase activa presenta como repuestas fundamentales un incremento significativo de la presión arterial sistólica que puede superar los 300 mmHg y determinar el bloqueo local de la circulación por el aumento de la presión intramuscular en los grupos musculares involucrados, dependiendo entonces el aporte energético del metabolismo anaeróbico y en la etapa inmediatamente posterior al ejercicio, se observa una mayor frecuencia cardíaca y un incremento del consumo de oxígeno para lograr reponer los depósitos de energía. En resumen, en función de lo anterior, la actividad aeróbica se considera clásicamente un modelo equivalente a una sobrecarga de volumen y la actividad de fuerza a una sobrecarga de presión, que por ende pueden determinar diferentes adaptaciones cardiovasculares, tanto centrales, como periféricas¹⁶.

Las adaptaciones morfológicas cardíacas producidas por estos tipos de entrenamiento han sido estudiadas a lo largo del tiempo por diferentes técnicas destacando inicialmente la electrocardiografía de reposo y holter de ritmo cardíaco, pero luego han sido fundamentales las técnicas de imágenes en especial la ecocardiograma con Doppler cardíaco y más recientemente la resonancia magnética cardíaca.

Electrocardiograma de reposo:

El electrocardiograma de reposo es reconocido como un examen simple, de bajo costo y de gran utilidad



para el diagnóstico de diferentes patologías cardiológicas y en base a la experiencia italiana de evaluación cardiovascular pre-participativa de más de 33.000 atletas entre 1976 y 1994, la sociedad europea de cardiología desde el año 2005 lo incluyó en sus recomendaciones de evaluación cardiovascular previa a la práctica deportiva de competencia para la pesquisa de riesgo de muerte súbita en deportistas jóvenes (menores de 35 años), pero por décadas también es conocido que dependiendo de la disciplina deportiva es frecuente que el electrocardiograma de reposo de los deportistas presente cambios secundarios a modificaciones eléctricas y morfológicas secundarias al proceso de entrenamiento, que han sido catalogadas como leves en hasta un 50% y marcadamente anormales en aproximadamente un 15% de los deportistas.

Estudios que se han realizado en los últimos 40 años con electrocardiograma de reposo en deportistas, describen una gran variedad de alteraciones atribuibles al entrenamiento deportivo en particular el aeróbico con un aumento del tono vagal, siendo la más frecuente la bradicardia sinusal entre el 50 y 85% de los casos, algunas veces con frecuencia menor de 40 latidos por minuto, arritmia y pausas sinusales entre 14 y 69% de los estudios, además, alteraciones de conducción AV como bloqueos de 1° y 2° tipo Mobitz I entre el 6 y 33% de los casos, siendo estos hallazgos más frecuentes en maratonistas, ciclistas de fondo y triatletas.

Entre todos los estudios en electrocardiografía destaca el realizado por Pelliccia y cols., que en un total de 1005 deportistas de 39 disciplinas, encontraron un examen claramente anormal en el 17% de los hombres y el 8% de las mujeres, moderadamente anormal en el 28 y 14% respectivamente. De los 145 deportistas con electrocardiograma anormal, el 10% presentaba alguna patología cardíaca, en el 54% se objetivó crecimiento de sus cavidades cardíacas con funciones sistólica y diastólica normales y en el 36% restante se encontró un corazón de dimensiones y funciones normales¹³⁻¹⁴.

Por la frecuencia de estas alteraciones electrocardiográficas en deportistas, la Sociedad Europea de Cardiología publicó el 2010¹¹⁻¹² sus recomendaciones para la interpretación del electrocardiograma de reposo en atletas, entregando a cardiólogos y médicos del deporte una guía para interpretar el examen diferenciado los hallazgos que deberían considerarse fenómenos adaptativos al proceso de entrenamiento

de aquellos que son manifestaciones de posibles patologías, para reducir la preocupación, alteración de la práctica deportiva y costos que los estudios adicionales significan para los deportistas y su entorno. En estas recomendaciones se determinan 2 categorías o grupos, el grupo 1 con aquellas alteraciones comunes o frecuentes consideradas secundarias al entrenamiento y el grupo 2 con aquellas infrecuentes o no relacionadas con el entrenamiento (Tabla N° 1).

Anormalidades del Electrocardiograma de reposo de atletas Sociedad Europea Cardiología 2010	
Grupo 1	Grupo 2
Bradicardia sinusal	Inversión Onda T.
Bloqueo AV 1°	Depresión segmento ST.
Bloqueo Incompleto	Onda Q patológica.
Rama derecha.	Crecimiento Auricular izq.
Repolarización Precoz	Desviación eje derecha / HBIP.
Hipertrofia ventricular izquierda (Criterio voltaje)	Desviación eje izquierda / HBIA.
	Hipertrofia Ventricular derecha.
	BCRD / BCRI.
	QT corto o largo.
	Síndrome de Brugada.

BCRD: Bloqueo completo rama derecha.
BCRI: Bloqueo completo rama izquierda.

En el grupo 1 se incluyen bradicardia sinusal, bloqueo AV 1°, bloqueo incompleto de rama derecha, hipertrofia ventricular izquierda por criterios de voltaje y repolarización precoz en el grupo 2 destacan la inversión de onda T, la depresión del segmento ST, onda Q patológicas, bloqueos completos de rama, síndromes de pre-excitación, QT corto y largo o de Brugada. Esta clasificación tiene implicancias deportivas, en costos y conductas de manejo para posibles diagnósticos, pues se aconseja que los deportistas que tengan alteraciones del grupo 1 no deben ser sometidos a examen adicionales sino presentan antecedentes familiares de cardiopatía, no refieren síntomas y tienen examen físico normal, en cambio los del grupo 2, deben ser estudiados independiente si su historia y examen no presentan alteraciones.

Es importante señalar que el electrocardiograma de reposo inicialmente anormal puede tener un valor pronóstico que obliga al control más cuidadoso de estos deportistas como lo señala el artículo, también de Pelliccia y cols.¹⁴, donde el seguimiento a largo plazo de 81 deportistas con ECG marcadamente anormal con evaluación adicional inicialmente normal demostró en los estudios en años posteriores que en 5 casos (6%),



se desarrollaron una miocardiopatía, hipertrófica³, displasia arritmogénica¹ y dilatada¹, riesgos asociados a su existencia.

Holter de ritmo de 24 horas:

Motivo importante de análisis son las arritmias en especial las ventriculares⁹ por su eventual relación con patologías con riesgo de muerte súbita, es conocido que los individuos entrenados presentan extrasístoles ventriculares más frecuentemente que la población general, la mayoría con imagen de bloqueo de rama izquierda y eje inferior, señal de su origen en tracto de salida de ventrículo derecho y considerados benignos, observándose en Holter de 24 horas de deportistas, entre el 7 y el 60% de los estudios y formas complejas hasta en el 25% de estos incluyendo taquicardia ventricular no sostenida, los cuales pueden disminuir hasta en un 80% en los periodos de desentrenamiento o descanso de 3 o más semanas. Antes de considerar estas arritmias ventriculares como una expresión benigna propia del proceso de entrenamiento y su posible efecto sobre el sistema nervioso autonómico, debe realizarse una evaluación que demuestre la ausencia de cardiopatías estructurales o del ritmo, en particular en los deportistas que presentan más de 2000 extrasístoles en 24 horas, en quienes se ha descrito una mayor incidencia de cardiopatías (30 v/s 1.8), en particular miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, considerándose con muy baja la probabilidad de existencia de cardiopatía subyacente con menos de 100 extrasístoles en 24 horas. Por lo tanto, la existencia de más de 2000 extrasístoles ventriculares por día, su incremento con ejercicio, la existencia de pares, taquicardia ventricular no sostenida o sostenida, hacen conveniente una evaluación completa y la suspensión transitoria o permanente de la actividad según sus resultados.

En relación a las arritmias supraventriculares⁸ es conocido que la fibrilación auricular³²⁻³³⁻³⁴ es el trastorno del ritmo más frecuente en los atletas y en algunos trabajos hasta 5 veces mayor que en la población general de edad equivalente, para lo se ha planteado como posibles causas, cambios anatómicos, procesos inflamatorios asociados al ejercicio intenso y alteraciones en sistema nervioso autónomo producto de actividad física intensa o entrenamiento prolongado, siendo especialmente relevante su estudio por la limitación que produce para la práctica deportiva y los

Técnicas de imágenes.

Entre las técnicas de imágenes el ecocardiograma y Doppler cardiaco, es la más empleada y útil en el estudio de las adaptaciones cardiacas en deporte y ha permitido demostrar cambios de diferente magnitud en el tamaño y función en todas las cavidades cardiacas dependiendo de la disciplina deportiva, intensidad y duración del entrenamiento, sexo, edad y raza de los deportistas²³⁻²⁹.

La cavidad más estudiada es el ventrículo izquierdo de deportistas adultos en él que se ha encontrado incremento en su diámetro interno, grosor de paredes, masa e índice de masa ventricular. En estudios de deportistas europeos varones de diferentes disciplinas entre un 6 y 14% de ellos presentan un diámetro diastólico mayor de 60 mm., encontrando los límites superiores entre 65 y 70 mm. En cuanto a atletas mujeres, el estudio más importante considera 600 deportistas¹⁷, de alto nivel competitivo, un tercio de las cuales eran participantes de categoría olímpica y mundial, observándose que un 8% supera el límite normal de 54 mm de diámetro y solo el 1% es mayor a 60 mm¹⁵⁻¹⁸⁻¹⁹.

En relación al incremento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, también, existen diferencias entre ambos sexos, los varones en un estudio de más de 900 deportistas, solo el 2% tiene un grosor de paredes superior a 12 mm y en otro en triatletas se observó que el 16% a nivel septal y solo el 7% en pared posterior supera 11 mm. de grosor; en ambos grupos solo el 1% sobrepasa los 13 mm sin alcanzar ninguno a 16 mm. En el grupo de deportistas mujeres se encuentra un menor grosor de sus paredes y solo el 1.5% alcanza 11 mm y ninguna 12 mm. En la mayoría de los estudios se demostró que disciplinas de tipo aeróbico como natación y atletismo de fondo, triatlón presentan hipertrofia de tipo excéntrica y en cambio se observó hipertrofia de tipo concéntrica con un mayor incremento del grosor de paredes en aquellas de tipo isométrico como halterofilia, lanzamientos de atletismo y remo²¹⁻²².

La evaluación de la masa ventricular en un meta-análisis sobre casi 1.500 deportistas, se observó que esta se encontraba aumentada en un 17% de los varones (>294 grs.) y un 43% de las mujeres (> 198 grs.), pero cuando lo evaluado el índice de masa ventricular



en los deportistas varones, éstos superan el límite normal entre 17 y un 46% de los estudios y las mujeres solo en el 6% de los casos. En el medio nacional en nuestro grupo hemos observado incremento del índice de masa ventricular en hasta el 36% de los casos en el seleccionado nacional de fútbol para las clasificatorias de Sudáfrica 2010.

Que las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo sean normales es una condición básica para el diagnóstico de corazón de atleta²⁴, encontrándose entonces la función sistólica, tanto global, como segmentaria, conservadas. La función diastólica ha sido descrita en múltiples estudios como normal e incluso “supranormal” tanto al evaluar el flujo transmitral como el Doppler tisular del anillo mitral²⁷⁻²⁸ y se la considera un importante factor para diferenciar la hipertrofia fisiológica del atleta de patologías en especial hipertensión arterial y miocardiopatías, pues es posible encontrar en ellas su alteración precoz con una función sistólica normal²⁶.

En relación a la aurícula izquierda, se ha observado que su diámetro antero posterior supera los 40 mm en el 20 % de los casos, pero solo un 2 % es mayor de 45 mm. y en el medio nacional hemos observado un área en 4 cámaras aumentada en el 22 % de deportistas varones y solo 8 % en damas. En este número de la revista, el Dr. Gabrieli y cols. observan en su estudio que aquellos deportistas que presentan dilatación auricular izquierda severa por volumen indexado en 2 cámaras, presentan evidencias al estudio con Doppler tisular de disfunción contráctil, elemento de interés y probablemente de seguimiento en el futuro en especial si consideramos como se ha señalado la mayor incidencia de fibrilación auricular en los deportistas³²⁻³³⁻³⁴ y puede razonablemente plantearse que este podría ser un marcador precoz de futuras alteraciones del ritmo.

En cuanto a las cavidades derechas, tanto el ventrículo como la aurícula, presentan mayores dimensiones superando en 8 y 10 mm en promedio los valores de sedentarios según artículo de revisión de Kemal en su diámetro en 4 cámaras, siempre con funciones sistólica y diastólica normales³⁰. De forma similar se ha descrito la frecuente dilatación de la vena cava inferior que alcanza hasta el 90 % de los casos, con un colapso respiratorio superior al 50 %, siendo mayor en disciplinas aeróbicas, en particular en natación³¹.

La resonancia magnética y en el último tiempo la

ecocardiografía 3D, se han utilizado también como métodos de evaluación en atletas, confirmando en general los resultados de los estudios en 2D, pero en el caso la resonancia entrega un valor adicional en el estudio de ventrículo derecho, que por su geometría permite una mejor determinación de sus dimensiones y mayor certeza en el estudio de las miocardiopatías que comprometen este ventrículo. En estudios con resonancia se ha demostrado un incremento del 25 % del volumen de fin de diástole y del 37 % de su masa ventricular derecha²⁵.

Los estudios realizados en deportistas juveniles son escasos, pero sus resultados apoyan que las modificaciones en las dimensiones de cavidades cardíacas son menores en los adolescentes, respecto a lo descrito en adultos, en un estudio de Sharma²⁰ con más de 700 deportistas adolescentes, encontró solo 3 casos (0.4 %), de los varones con grosor de pared mayor de 12 mm y ninguno con diámetro superior a 60 mm en el ventrículo izquierdo, además ninguna deportista mujer supero los 11 mm de grosor de sus paredes. En cuanto a los deportistas master, es decir aquellos mayores de 40 años que continúan participando a nivel competitivo, destaca que presenten o no incremento del índice de masa ventricular o crecimiento de las cavidades cardíacas, mantienen normales las funciones sistólica y diastólica de ambos ventrículos, esta última evaluada por flujo transmitral y Doppler tisular de anillos mitral y tricuspideo.

En resumen todos los métodos de evaluación utilizados demuestran la magnitud y frecuencia de las adaptaciones cardíacas del corazón de atleta están relación con la disciplina deportiva realizada, de la intensidad y duración de su entrenamiento, que se presentan con mayor frecuencia en deportistas de sexo masculino son, en general, de magnitud leve a moderadas, comprometen a todas las cavidades cardíacas y siempre presentan funciones sistólica y diastólica normales evaluadas por especialmente por los métodos de imágenes disponibles.

Fatiga cardíaca por ejercicio:

Por otra parte, es conocido que una sesión de entrenamiento o competencia intensos y prolongados producen con frecuencia un conjunto de fenómenos en el organismo del deportista que se han denominado fatiga aguda y/o sobrecarga, fenómenos considerados



propios de la actividad deportiva extenuante que como manifestaciones básicas puede presentar deshidratación e incluso hipertermia, disminución significativa de las reservas energéticas en especial de glicógeno muscular, dolores y edema muscular, óseo y articular, signos de alteraciones metabólicas e inflamatorias y respuestas cardiovasculares básicas como incremento de la frecuencia cardíaca persistente e hipotensión u ortostatismo.

Así es conocido que el ejercicio físico intenso y prolongado produce un impacto significativo en los diferentes sistemas del organismo, que se manifiesta a nivel renal hematuria y proteinuria junto con alza de nitrógeno ureico y creatinina como efecto de la deshidratación, en sistema digestivo desde dolor abdominal y vómitos por alteración en motilidad hasta hemorragia micro y macroscópica además alteraciones en las pruebas hepáticas, entre otros exámenes de laboratorio un alza significativa de la proteína C reactiva (PCR) y leucocitos como indicadores de inflamación, de pruebas de coagulación y fibrinólisis como descenso de fibrinógeno e incremento del dímero - D, y lógicamente en aparato musculo - esquelético que aun sin la existencia de síntomas puede presentar una elevación significativa de la creatinfosfokinasa (CK), incluso más de 10 veces el valor basal³⁵.

En este contexto ha sido también motivo de estudio a lo largo del tiempo el efecto del ejercicio extenuante a nivel cardíaco, tanto para evaluar su impacto agudo denominado “fatiga cardíaca” como su eventual relación con los eventos agudos y/o muerte súbita cardíaca secundaria al ejercicio. En este campo, y resumiendo brevemente podemos señalar que existen alteraciones en marcadores biológicos y en los estudios de imágenes cardíacas realizados inmediatamente después de ejercicio, como maratón, carreras de 24 horas y competencias deportivas o pruebas militares de varios días, cuando se compara con valores basales. En los estudios con ecocardiografía y resonancia magnética se ha demostrado en ventrículo izquierdo al estudio con Doppler tisular disfunciones sistólica y diastólica transitorias, en el ventrículo derecho también alteraciones de ambas funciones junto como incremento en el diámetro diastólico post maratón acompañado del incremento de las presiones sistólica y media de la arteria pulmonar, todos estos hallazgos reversibles en un

plazo variable inferior al mes de seguimiento³⁹⁻⁴⁰. En alteraciones bioquímicas producto del esfuerzo se ha demostrado una elevación significativa de la fracción miocárdica de la creatinfosfokinasa (CK - MB), la troponina T (cTnT), en algunos casos sobre los valores diagnósticos para infarto agudo de miocardio y péptido natriurético (pro-BNP)³⁶⁻³⁷. Estas alteraciones son motivo de análisis y aunque no hay consenso respecto a su causa, los estudios con resonancia magnética que han demostrado ausencia de realce tardío en el estudio con gadolinio³⁸, apuntan a un incremento de permeabilidad de membrana como parte de un proceso probablemente inflamatorio transitorio que determina la salida de CK - MB y troponina desde el citoplasma celular y en relación al pro - BNP se ha planteado que las modificaciones en las condiciones de carga y el stress parietal determinarían su incremento. Finalmente, es importante comentar que los hallazgos tanto de imágenes como bioquímicos son más frecuentes en competidores inexpertos y con un volumen de entrenamiento considerado bajo lo recomendado para las características de la actividad realizada.

Muerte súbita y el diagnóstico diferencial corazón de atleta y patología cardíaca:

El diagnóstico diferencial entre adaptaciones cardiovasculares al entrenamiento y patologías cardíacas con posibilidades de agravarse o presentar muerte súbita vinculada al ejercicio es fundamental en los deportistas de nivel competitivo, considerando por una parte el riesgo para su salud e incluso su vida, como por otra las repercusiones sobre esta, al alterar su proceso de entrenamiento y, por ende, sus posibilidades de éxito deportivo y económico, a lo cual se suma el impacto que sabemos tiene en la comunidad la existencia de eventos médicos o la muerte en competencia de deportistas de elite, ejemplos de salud para todos lo que causa temor en relación a la práctica de ejercicio por la población general.

En este contexto debemos recordar que aunque la incidencia de muerte súbita⁷ en ejercicio no se conoce con exactitud, se estima según los diferentes autores de aproximadamente entre 1/50.000 y 1/300.000 deportistas en los menores de 35 años y de 1/20.000 y 1/100.000 en los mayores de esta edad, siendo al menos 5 veces más frecuente en sexo masculino aunque



se ajuste por frecuencia de práctica deportiva, pudiendo considerarse como razones para esto la intensidad de la actividad física realizada y factores genéticos. Las causas de muerte súbita en deporte están relacionadas con la edad del deportista, considerándose que en los menores de 35 años la etiología más frecuente es de tipo hereditaria o congénita, sea con una cardiopatía estructural o arritmogénica y en los mayores de esta edad el origen más habitual es el adquirido, propio del paso del tiempo y la existencia de factores de riesgo cardiovasculares no tratados. El mecanismo final común que determina la muerte es una arritmia ventricular letal a consecuencia de las mayores exigencias hemodinámicas, la producción de isquemia y los cambios electrofisiológicos producidos por el ejercicio intenso, a veces exacerbados por stress emocional o condiciones climáticas adversas durante la competencia deportiva.

Las causas más frecuentes en los menores de 35 años varía según distribución geográfica probablemente por factores genéticos, destacando en Estados Unidos la miocardiopatía hipertrófica, que según los estudios de Maron⁷ y Van Camp oscila entre 36 y el 51% de los casos, el *commotio cordis* y luego anomalías congénitas de las coronarias. En Europa, en cambio se sabe que en Italia y España la mayor frecuencia corresponde miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho con cerca del 20% de los casos, seguida de enfermedad coronaria prematura y malformaciones congénitas coronarias y en estudios suecos y alemanes señalan la miocarditis como su principal causa.

Por otra parte, en los últimos años, también han cobrado mayor relevancia patologías del ritmo o cardiopatías arritmogénicas, que no presentan alteraciones estructurales del corazón pero que se asocian con muerte súbita como Síndromes de Brugada, Pre – excitación, QT largo y de QT corto entre otros.

Es necesario, además, señalar el *commotio cordis*, condición que se presenta en especial en niños y adolescentes sin patología cardíaca estructural o eléctrica y que sufren un traumatismo cardíaco directo por un implemento deportivo que actúa circunstancialmente como proyectil, impactando el tórax en relación a la posición del corazón sin causar daño evidente, produciendo el golpe en una fase vulnerable del ciclo cardíaco, cercana a la cúspide de la onda T desencade-

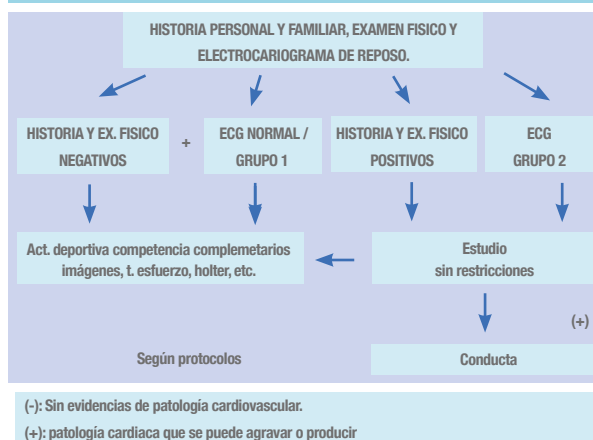
nando fibrilación ventricular y la muerte, con pobres resultados de las maniobras básicas de reanimación.

En cambio en los mayores de 35 años la enfermedad coronaria en todas las series corresponde a más del 80% de los casos y con una frecuencia mucho menor se presenta las patologías congénitas y hereditarias ya comentadas, o factores ambientales y efecto de abuso de drogas por doping o aquellas de uso social.

En aquellos deportistas que requieren un estudio para un diagnóstico diferencial entre patologías cardíacas y síndrome de corazón de atleta, ya sea para continuar su práctica deportiva o más aun para obtener un contrato como deportista profesional con las implicancias médico – legales que éste presenta, es necesario al menos considerar 2 pilares fundamentales:

- Antecedentes deportivos del atleta que justifiquen la existencia de estos fenómenos adaptativos del tipo corazón del atleta, considerando su edad, sexo, disciplina deportiva, años de entrenamiento, volumen e intensidad de este, así como su nivel de rendimiento deportivo, para comparar todos estos con la información tanto médica como deportiva.

TABLA N° 2: Recomendaciones de evaluación pre – participativa de la Sociedad Europea de Cardiología 2011.



- La información de las evaluaciones pre – participativas cardiovasculares realizadas previamente como la actual que debería en una fase inicial al menos cumplir con las recomendaciones de la sociedad europea de cardiología² (Tabla N° 2) y el comité olímpico internacional⁶ que en 12 puntos incluye historia personal y familiar buscando antecedentes o síntomas relacionados con muerte súbita y un breve examen físico



que considera control pulso, presión arterial, auscultación cardíaca y pesquisa de estigmas síndrome de Marfán y un electrocardiograma de reposo, que no es considerado en las pautas de la sociedad americana de cardiología³, aunque al presente existe suficiente evidencia que este examen incrementa la sensibilidad de la evaluación y es costo eficiente en su realización¹⁰. Hay que señalar que en la actualidad múltiples organizaciones deportivas internacionales como la FIFA, sin tener necesariamente un fundamento estadístico han incorporado la realización de ecocardiograma con Doppler cardiaco y/o test de esfuerzo en el control médico para autorizar la participación en las competencias bajo su control directo.

En el caso de presentar antecedentes familiares, síntomas, signos en el examen físico o alteraciones en el electrocardiograma del grupo 2 de la clasificación de la sociedad europea antes señalada, deben ser derivados a estudio cardiológico adicional, quedando limitados en su práctica deportiva hasta completar esta evaluación y precisar un diagnóstico idealmente de certeza.

Se encontrara un grupo de deportistas con un diagnóstico evidente de patología, entre las que destacan las ya denominas eléctricas como son Síndrome de Brugada, Síndromes QT largo y corto, que deben ser excluidos de la actividad física, en el caso que el diagnóstico sea el Síndrome de Wolf Parkinson White y el deportista ser de nivel competitivo debe completar su evaluación con un estudio electrofisiológico, que podría incluir ablación si los resultados lo hacer recomendable previo al retorno al deporte de competencia.

Un número importante de casos, que en el electrocardiograma tienen signos de hipertrofia ventricular o alteraciones marcadas de repolarización, requieren estudio de imágenes, sea ecocardiografía o resonancia cardiaca, en ambas técnicas siempre será un requisito para considerar los hallazgos como normales la existencia de funciones sistólica y diastólica normales para ambos ventrículos. En cuanto a las dimensiones del ventrículo izquierdo, parece razonable que el grosor de las paredes sea homogéneo y menor 13 mm en

los varones y 12 mm en las mujeres, con un rango o área gris entre 13 y 15 mm, sobre la cual en general deberíamos considerar la hipertrofia como patológica. El ventricular izquierdo debe mantener, además, una morfología normal y su diámetro interno en general no debe superar los 65 y 60 mm, respectivamente.

En ambas circunstancias para tener una definición serán importantes la disciplina deportiva practicada, evidentemente no es lo mismo maratón o ciclismo de gran fondo que voleibol, equitación o golf, además de los años de entrenamiento como las dimensiones físicas del deportista.

La aurícula izquierda puede crecer en general en forma leve con un valor menor a 45 mm, siendo todavía restringida la información en relación a volumen y áreas auriculares que probablemente serán más útiles en el futuro y las cavidades derechas pueden tener un incremento del volumen de fin de diástole de alrededor de 25 %, con la exigencia de una morfología normal es especial en la presencia de arritmias ventriculares frecuentes o complejas en el holter, que permitan sospechar una miocardiopatía arritmogénica derecha.

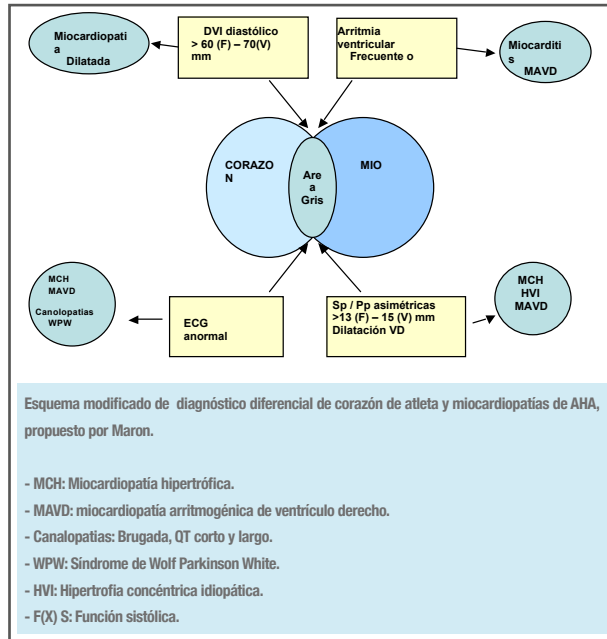
La confirmación del diagnóstico de una patología con posibilidades de progresar por la práctica deportiva o con riesgo de muerte súbita, tiene indudablemente repercusiones sobre la vida y proyecto deportivo del atleta y responsabilidades tanto clínicas como éticas para equipo médico tratante, para lo cual y con la reserva que nuestra profesión requiere se recomienda seguir las pautas recomendadas por la Asociación Americana del Corazón del 2005 en la 36^o Conferencia de Bethesda o las de la Sociedad Europea de Cardiología del mismo año por su comité de cardiología del deporte⁴⁻⁵, entendiendo en especial cuando la indicación sea suspender la práctica deportiva específica la decisión final, siempre será del deportista, pues no existen normas generales que permitan limitar su actividad, que no sean las que aplique cada institución deportiva.

Finalmente, en los casos de deportistas en que persistan dudas, ya sea porque las dimensiones superan los rangos considerados fisiológicos, existen adicio-



nalmente síntomas que pudieran ser sospechosos por ejemplo episodios de síncope separados de la práctica deportiva, posibles antecedentes familiares de cardiopatías con riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares frecuentes, se puede seguir guías de estudio como los de la FIGURA N° 1, y cuando la dudas aun persistan, se recomienda realizar un periodo de desentrenamiento, con suspensión de toda actividad física de al menos 3 meses, tiempo en el cual debería observarse un regresión al menos parcial de los hallazgos si estos eran fenómenos adaptativos y una reducción significativa de las arritmias ventriculares para ser consideradas fisiológicas y la confirmación de la sospecha de la existencia de una patología cardíaca si las alteraciones estructurales o las anomalías del ritmo persisten.

FIGURA 1:





Bibliografía

1. THOMPSON P, VENERO C. A History of Medical Reports on the Boston Marathon: 112 Years and Still Running. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2009; 41: 257–264.
2. CORRADO D, PELLICIA A, BJORNSTAD HH, VANHEES L, BIFFI A, BORJESSON M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: Consensus statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 516 – 524.
3. MARON BJ, THOMPSON PD, ACKERMAN MJ, BALADY G, BERGER S, COHEN D, et al. Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening of Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutritional, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; 115:1643-1655.
4. MARON BJ, ZIPES DP. 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1312-1375.
5. PELLICIA A, FAGARD R, BJORNSTAD HH, ANESTASSAKIS A, ARBUSTINI E, ASSANELLI D, et al. A European Society of Cardiology consensus document: recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005;26: 1422-1445.
6. IOC MEDICAL COMMISSION, INTERNATIONAL OLYMPIC COMMITTEE. Sudden Cardiovascular Death: Lausanne Recommendations: Preparticipation Cardiovascular Screening. December 10, 2004. Available at: http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_886.pdf. Accessed December 15, 2004.
7. MARON B, DOERER J, HAAS T, TIERNEY D, MUELLER F. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation.* 2009;119:1085-1092.
8. HEIN H, PANHUYZEN-GOEDKOOP N, CORRADO D, HOFFMANN E, BIFFI A, DELISE P, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006. 13: 475
9. HEIDBÜCHEL H, CORRADO D, BIFFI A, HOFFMANN E, PANHUYZEN-GOEDKOOP N, HOOGSTEEN J, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part II: Ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006. 13: 676.
10. WHEELER M, HEIDENREICH P, FROELICHER V, HLA-TKY M, ASHLEY E, MB ChB, D. Cost-Effectiveness of Preparticipation Screening for Prevention of Sudden Cardiac Death in Young Athletes. *Ann Intern Med.* 2010;152:276-286.
11. CORRADO D, PELLICIA A, HEIDBUCHEL H, SHARMA S, LINK M, BASSO C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *European Heart Journal* April. 2010.
12. UBEROI A, STEIN R, PÉREZ M, FREEMAN J, WHEELER M, DEWEY F, et al. Interpretation of the Electrocardiogram of Young Athletes. *Circulation.* 2011;124:746-757.
13. PELLICIA A, MARON BJ, CULASSO F, DI PAOLO F, SPATARO AM BIFFI A, CASELLI G, et al. Clinical Significance of Abnormal Electrocardiographic Patterns Trained Athletes. *Circulation*; 2000;112:278-284.
14. PELLICIA A, DI PAOLO F, QUATTRINI F, BASSO C, CULASSO F, POPOLI G, et al. Outcomes in Athletes with Marked ECG Repolarization Abnormalities. *N Engl J Med* 2008;358:152-61.
15. MARON BJ, PELLICIA A. The heart of Trained Athletes. Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation.* 2006; 114: 1633-1644.
16. MORGANROTH J, MARON BJ, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med.* 1975;82:521-524.
17. PELLICIA A, MARON BJ, Colusso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in woman: echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA.* 1996; 276: 211-215.
18. PLUIM BM, ZWINDERMAN AH, VAN DER LARSSE A, VAN DER WALLE E. The Athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000;101:336-344.
19. SCHARBAG J, SCHEINER G, URHAUSEN A, ROCHETTE V, KRAMANN B, KINDERMANN W. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athle-



- tes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 410:1856-1863.
20. SHARMA S, MARON BJ, WHYTE G, FIROOZI S, ELLIOT PM, MAC KENNA WJ. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1431 – 1436.
 21. NAYLOR L, GEORGE K, O'DRISCOLL G, GREEN D. The Athlete's Heart. A Contemporary Appraisal of the "Morganroth Hypothesis". *Sports Med* 2008;38:69-90.
 22. ANDREA A, LIMONGELLI G, CASO P, SARUBBI B, DELLA PIETRA A, BRANCACCIO P, et al. Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart. *Int J Cardiol* 86 (2002): 177-184.
 23. PETERSEN S, HUDSMITH L, ROBSON M, DOLL H, FRANCIS J, WIESMANN F, et al. Sex-Specific Characteristics of Cardiac Function, Geometry, and Mass in Young Adult Elite Athletes. *J Magnetic Resonance Imaging* 2006; 24:297-303.
 24. Owen A, Theakston S, O'Donovan G, Bird S. Right and Left ventricular diastolic function of male endurance athletes. *Int J Cardiol.* 2004;95: 231-235.
 25. DE CASTRO S, PELLICIA A, CASELLI S, DE ANGELANTONIO E, PAPPETTI F, CAVARRETTA E, et al. Remodelling of the ventricle in athlete's heart: a three dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging study. *Heart* 2006; 92:975-976.
 26. CARDIM N, OLIVEIRA A, LONGO S, FERREIRA T, PEREIRA A, PALMA R, et al. Doppler Tissue Imaging: Regional Myocardial Function in Hypertrophic Cardiomyopathy and in Athlete's Heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:223-232.
 27. SAGHIR M, ARECES M, MAKAN M. Strain Rate Differentiates Hypertensive Cardiac Hypertrophy from Physiologic Cardiac Hypertrophic (Athlete's Heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:151-157.
 28. KRIEG A, SCHATHAG J, KINDERMANN W, URHAUSEN A. Cardiac Tissue Doppler Imaging in Sports Medicine. *Sports Med* 2007; 37: 15-30.
 29. SHARMA S. Athlete's heart – effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. *Physiological Society Symposium – The Athlete's Heart. Experimental Physiology.* 2003; 88: 665-669.
 30. KEMAL M, KAEAKELLEOGLU. Assessment of right heart function in the athlete's heart. *Heart Vessels.* 2002;16: 175-180.
 31. GOLDHAMMER E, MESNICK N, ABINADER E, SAGIV M. Dilated Inferior Vena Cava: A Common Echocardiographic Finding in Highly Trained Elite Athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 988-993.
 32. TURAGAM M, VELAGAPUDI P, Kocheril A. Atrial Fibrillation in Athletes. *Am J Cardiol* 2012;109: 296–302.
 33. PELLICCIA A, MARON BJ, DI PAOLO FM, BIFFIA, QUATRINI FM, PISICCHIO C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:690–696.
 34. ABDULLA J, NIELSEN JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009; 11:1156 –1159.
 35. SIEGEL AJ, STEC JJ, LIPINSKA I, VAN COTT E, LEWANDROWSKI K, RIDKER P, et al. Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol.* 2001;88:918-920.
 36. FORTESCUE E, SHIN A, GREENES DS, MANNIX R, FELDAM B, MANISH S, et al. Cardiac Troponin Increases Among Runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med.* 2007; 49: 137 – 143.
 37. SCHARHAG J, HERRMANN M, URHAUSEN A, HASCHEKE M, HERRMAN W, KINDERMANN W. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged exercise. *Am Heart J* 2005;150:1128-1134.
 38. MOUSAVI M, CZARNECKI A, KUMAR K, FALLAH-RAD N, LYTWYN M, SONG-YEE HAN, et al. Relation of Biomarkers and Cardiac Magnetic Resonance Imaging After Marathon Running. *Am J Cardiol* 2009; 103:1467–1472.
 39. WHYTE G, GEORGE K, SHAVE R, DAWSON E, STEPHENSON C, EDWARDS D, et al. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clinical Science* 2005; 108: 73–80.
 40. NEILAN T, JANUZZI J, LEE-LEWANDROWSKI E, TONU T, YOERGER D, JASSAL D, et al. Myocardial Injury and Ventricular Dysfunction Related to Training Levels Among Nonelite Participants in the Boston Marathon. *Circulation.* 2006; 114: 2325 -2333.



Artículo de Revisión

Prevención de Complicaciones Cardioembólicas en la Fibrilación Auricular

Rodrigo Isa Param

Cardiólogo – Electrofisiólogo. Chile.

Recibido el 24 de agosto 2012 / Aceptado el 1 de octubre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 226 - 231

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la población general y su prevalencia aumenta en forma significativa con la edad, la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la presencia de cardiopatía estructural¹.

La principal complicación de la FA son los fenómenos cardioembólicos, principalmente el accidente cerebrovascular (ACV). La falta en la contracción auricular genera que el flujo en las aurículas sea de carácter lento y turbulento, condición protrombótica que lleva al desarrollo de trombos en la orejuela izquierda predominantemente².

La FA aumenta 5 veces el riesgo de ACV respecto la población general. La incidencia anual promedio de ACV en personas con FA de origen no valvular es de 4,5% (rango, 3% - 7%) y sobre la mitad de ellos resulta en muerte o discapacidad permanente³. Esta incidencia aumenta con la edad por lo que el riesgo de presentar un ACV llega a cifras de hasta el 23% en población sobre los 80 años con factores de riesgo asociados⁴. El riesgo de embolia sistémica parece ser menor o es menos reportado, siendo la incidencia anual alrededor del 0,5%.

La incidencia anual de ACV en pacientes con FA paroxística recurrente es similar a aquellos con FA permanente y sólo se ha estimado que este riesgo puede ser menor en pacientes con episodios breves y auto-limitados (< 1 día)⁵. Los pacientes con FA asociada a tirotoxicosis o aquellos con miocardiopatía hipertrófica tienen también un riesgo incrementado de ACV. El flutter auricular tiene similar riesgo de desarrollar ACV que la FA, especialmente si se considera que más de la mitad de los pacientes con flutter auricular van a desarrollar FA en el transcurso del tiempo⁶.

Estratificación del riesgo de ACV isquémico.

No todos los pacientes con FA tienen el mismo riesgo de presentar un ACV. Para decidir que pacientes de beneficiarán de una terapia antitrombótica, se han desarrollado numerosos esquemas de estratificación de riesgo. El más conocido en la actualidad es la escala CHADS2, que asigna una puntuación sobre factores de riesgo conocido para ACV⁷: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes (1 punto cada uno) y ACV o accidente isquémico transitorio (2 puntos). Sin duda, el principal factor de riesgo

Correspondencia:

Dr. Rodrigo Isa Param
Cardiólogo – Electrofisiólogo. Chile.
Rodrigo.isaparam@gmail.com



de ACV es haber presentado un evento previo. En estos pacientes la tasa de recurrencia anual es del 12% sin terapia antitrombótica, siendo especialmente elevada durante las primeras dos semanas siguientes al evento. El riesgo anual de ACV se incrementa alrededor de 2% por cada punto que aumenta la escala CHADS2 (1,9% con puntuación cero hasta 18.2% con puntuación 6) (Figura 1). En el año 2010, la sociedad europea de

FIGURA 1: Escala CHADS2

CHADS2		Score
C	Insuficiencia cardíaca	1
H	Hipertensión arterial	1
A	Edad > 75 años	1
D	Diabetes Mellitus	1
S2	ACV/TIA previo	2
CHADS2 Score		Riesgo ACV % por año y (95% IC)
0	1.9 (1.2-3.0)	
1	2.8 (2.0-3.8)	
2	4.0 (3.1-5.1)	
3	5.9 (4.6-7.3)	
4	8.5 (6.3-11.1)	
5	12.5 (8.2-17.5)	
6	18.2 (10.5-27.4)	

cardiología incorpora un nuevo esquema de estratificación de riesgo de ACV similar al CHADS2 bajo el acrónimo CHA2DS2 – VASc. A diferencia del esquema anterior, asigna 2 puntos a la edad mayor o igual a 75 años y un punto a la edad entre 65 y 74 años, un punto para la enfermedad vascular (infarto miocárdico previo, enfermedad arterial periférica o placas aórticas) y un punto para el sexo femenino. Se recomienda que en todo paciente con FA sea estratificado su riesgo embólico con la escala CHADS2, y sólo en aquellos con una puntuación inferior a 2, se utilice la escala CHA2DS2 – VASc para afinar el riesgo en pacientes considerados de bajo riesgo⁸. Pacientes con puntuación cero pueden recibir aspirina o ningún fármaco antitrombótico, pacientes con puntuación uno deben recibir aspirina o antitrombótico y pacientes con puntuación igual o mayor a 2 deben recibir antitrombótico.

Sin embargo, no todos los pacientes con indicación de recibir terapia anticoagulante podrán hacerlo. Los

agentes antitrombóticos aumentan el riesgo de hemorragias, por lo que las guías sobre el tema recomiendan individualizar el riesgo de sangramiento previo al inicio de cualquier terapia anticoagulante. Muchos de los factores de riesgo de ACV son también factores de riesgo de sangramiento, por lo que pacientes con puntuación más alta en la escala CHADS2 tendrán también mayor riesgo de hemorragias mayores. Al igual que en la evaluación del riesgo embólico, existen escalas validadas en miles de pacientes para evaluar el riesgo hemorrágico. El esquema con el mejor valor predictivo es el llamado HAS - BLED que asigna un punto para cada factor de riesgo (Figura 2)⁹: Hipertensión, Disfunción renal o hepática, Historia de ACV, Historia o predisposición a sangrado, niveles de anticoagulación (INR) lábiles, edad mayor a 65 años, abuso de alcohol o uso concomitante de drogas. Una puntuación igual o mayor a 3 indica un alto riesgo de hemorragias mayores y pone una alerta en el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

FIGURA 2: Escala HAS – BLED

HAS – BLED score	
Hipertensión Arterial	1
Falla renal o Hepática (un punto c/u)	1 ó 2
ACV / TIA	1
Historia de Sangrado	1
INR Lábil	1
Edad > 65 años	1
Drogas o Alcohol (un punto c/u)	1 ó 2
Score	Sangrados Mayores %/ año
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50

Terapia Anticoagulante Oral (TAC): Antagonistas de la Vitamina K (AVK)

Los AVK, hasta hace poco tiempo, eran los únicos fármacos aprobados para TAC en la prevención de ACV de pacientes con FA. Hart y col publicaron en el año 2007 los datos de un meta análisis que incluyó 29 estudios clínicos randomizados, que evaluaron la



seguridad y eficacia de los agentes antitrombóticos en pacientes con FA no valvular. La comparación entre AVK y placebo o control mostró una reducción del riesgo relativo a favor de los AVK de 64% (2,21% vs 6,02%). La reducción de todas las causas de muerte fue de 26% en el grupo AVK (4,59% vs 6,47%)¹⁰.

A pesar de estos beneficios, se debe considerar que los AVK tienen una serie de limitaciones. Incrementan el riesgo relativo de hemorragia intracraneal, aunque el riesgo absoluto es bajo (0,2% por año), necesita terapia heparínica los primeros días por demora en el inicio de acción, requiere dosis variables y monitorización frecuente de los niveles de anticoagulación debido a factores ambientales y hereditarios e interacción con alimentos y drogas. Todo esto lleva a que alrededor de un 50% de los pacientes de alto riesgo de ACV no reciban AVK y que muchos de los pacientes que sí reciben terapia no consigan niveles adecuados de anticoagulación.

Antiplaquetarios

La aspirina es el antiplaquetario más ampliamente usado para la prevención de ACV en pacientes con FA no valvular. Las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes de bajo riesgo (CHADS2 0 ó 1) o en aquellos que tengan contraindicación de TAC. La reducción del riesgo relativo de ACV reportada en el meta análisis de Hart y col, comparada con placebo o no tratamiento, fue de 19% (5,2% vs 6,3%)¹⁰. Esta reducción no fue estadísticamente significativa. La dosis de aspirina que resultó ser más significativa fue de 325 mg¹¹. En el análisis frente a AVK, estos últimos mostraron una reducción del riesgo relativo de 37% frente a los antiagregantes plaquetarios.

Se han ensayado combinaciones de antiplaquetarios para prevenir ACV en pacientes con FA no valvular. El estudio ACTIVE W comparó aspirina más clopidogrel vs AVK. La combinación de antiplaquetarios mostró significativamente más eventos vasculares que los AVK (5,6% vs 3,9% p=0.0003), sin observarse diferencias en sangrados mayores¹². El estudio ACTIVE A comparó aspirina más clopidogrel vs aspirina más placebo, en pacientes en quienes se descartó la TAC. La combinación de antiplaquetarios mostró una disminución significativa de eventos vasculares mayores respecto a aspirina más placebo (6,8% vs 7,6% p=0.01), sin embargo, los sangramientos mayores ocurrieron

más frecuentemente en los pacientes tomando clopidogrel (2% vs 1,3% p <0,001)¹³.

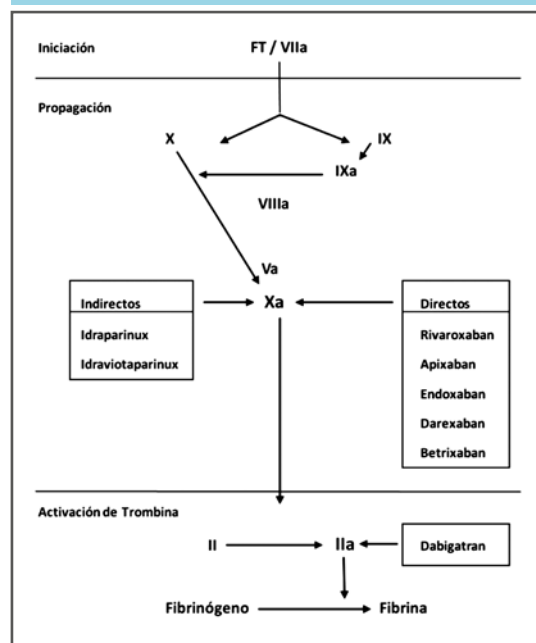
También se ha ensayado la combinación de antiplaquetarios con AVK, con miras a reducir la intensidad de la anticoagulación en pacientes susceptibles de hemorragias. Ninguno de los estudios publicados logró demostrar utilidad de esta estrategia para prevenir ACV en pacientes con FA no valvular de mediano y alto riesgo¹⁴.

En suma, la evidencia disponible no apoya el uso de antiplaquetarios en pacientes con FA y riesgo elevado de ACV. Se puede considerar la combinación de aspirina y clopidogrel en pacientes en quienes se ha decidido no utilizar AVK. Se esperan los resultados de estudios con los nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelol).

Nuevos Anticoagulantes Orales

Debido a las limitaciones de la TAC clásica con AVK y a la falta de alternativas eficaces para prevenir ACV en pacientes con FA no valvular, se ha puesto especial interés en el desarrollo de nuevos anticoagulantes de uso oral. A diferencia de los AVK, estos fármacos actúan específicamente en un componente de la cascada de coagulación (Figura 3), tienen menos interacción con alimentos y otros fármacos, se pueden administrar

FIGURA 3: Sitio de acción de los nuevos anticoagulantes orales





en dosis fija y no requieren de monitorización de rutina. Lo anterior viene a simplificar la terapia anticoagulante a largo plazo.

Inhibidores directos de la Trombina (F IIa)

El F IIa es el responsable de convertir Fibrinógeno en Fibrina (etapa final de la cascada de coagulación). El primer inhibidor directo de la Trombina fue el Ximelagatran. Su eficacia fue probada en los estudios SPOR-TIF III y IV, demostrando ser al menos tan efectivo como Warfarina en prevención de ACV en pacientes con FA no valvular¹⁵. Su uso fue aprobado en varios países, sin embargo, tuvo que ser retirado del mercado por hepatotoxicidad.

Posteriormente fue desarrollado el Dabigatrán, que fue probado en el estudio RE-LY¹⁶. Se randomizaron 18.113 pacientes con FA no valvular y ≥ 1 factor de riesgo embólico (ACV/TIA, edad ≥ 75 años, insuficiencia cardíaca sintomática NYHA ≥ 2 , FEVI $< 40\%$ o edad entre 65 – 74 años más diabetes, hipertensión o enfermedad coronaria) para recibir dos dosis fijas de Dabigatrán (110 mg o 150 mg dos veces por día) o Warfarina ajustada por INR. La puntuación CHADS2 promedio fue 2,1 (1/3 de los pacientes en 0 -1, 2, 3-6 respectivamente, 20% de los pacientes con ACV o TIA previo). La duración media de seguimiento fue 2 años. El tiempo en que los pacientes del grupo Warfarina estuvieron en rango terapéutico fue de 64%. La dosis de 150 mg dos veces al día fue superior a Warfarina en prevenir ACV o embolia sistémica (1,11 vs 1,71% por año; RR 0.65, $p < 0,001$). La dosis de 110 mg mostró no inferioridad frente a Warfarina. Los pacientes que recibieron Dabigatran tuvieron mayor número de infarto al miocardio, pero no alcanzó significancia estadística. La tasa de sangramientos mayores fue significativamente inferior con la dosis de 110 mg (2,87 vs 3,57% por año, $p = 0,003$) e igual que Warfarina con la dosis de 150 mg (3,32 vs 3,57% por año, $p = 0,32$). Se observó que los sangrados gastrointestinales fueron mayores con Dabigatran 150 mg que con Warfarina. Con estos resultados, la FDA aprobó el Dabigatran para uso en prevención de complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA no valvular. Sin embargo, se deben tener algunas consideraciones con el uso de este fármaco. La principal vía de excreción es renal (80%), por lo que debe ajustarse la dosis según el clearance de creatinina. Se recomienda la dosis de 110 mg dos

veces al día en pacientes añosos (> 80 años), pacientes que tomen verapamilo, riesgo de sangrado elevado y deterioro de la función renal (clearance de creatinina entre 30 -50 mL/min). Aunque la FDA aprobó la dosis de Dabigatran 75 mg dos veces al día en pacientes con clearance entre 15 – 30 mL/min, hay consenso en que estos pacientes no debieran recibir este fármaco. Se encuentra en marcha el estudio RELY – ABLE que mostrará los efectos a mayor plazo con el uso de Dabigatran.

Inhibidores directos del Factor Xa

El factor Xa es el punto donde convergen la vía extrínseca y la vía intrínseca de la coagulación. Se han desarrollado varios inhibidores del FXa, algunos ya aprobados para su uso y otros en estudio.

Rivaroxaban es un inhibidor directo del FXa que fue probado en el estudio ROCKET AF¹⁷. Se randomizaron 14.264 pacientes con FA no valvular y ACV/TIA/embolia sistémica previa o ≥ 2 factores de riesgo para ACV (insuficiencia cardíaca o FEVI $\leq 35\%$, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus) para recibir Rivaroxaban 20 mg una vez al día más Warfarina placebo vs Rivaroxaban placebo más Warfarina para INR 2.0 – 3.0. Los pacientes con Clearance de creatinina entre 30 -49 mL/min al momento de la randomización recibieron Rivaroxaban 15 mg. El punto final primario fue ACV o embolia sistémica. La puntuación CHADS2 promedio fue 3,5 (55% de los pacientes con ACV, TIA o embolia sistémica previa). La duración media de seguimiento fue 707 días. En el análisis primario, la dosis de 20 mg una vez al día fue no inferior a Warfarina en prevenir ACV o embolia sistémica (1,7 vs 2,2% por año; RR 0.79, $p < 0,001$ para no inferioridad). En el análisis "on treatment", Rivaroxaban fue superior a Warfarina en la prevención de ACV ($p < 0,02$). La tasa de sangramientos mayores y menores fue similar en ambos grupos y significativamente inferior con Rivaroxaban en hemorragia intracraneal, hemorragia crítica de órganos y muertes relacionadas a sangrado. Se observó que los sangrados gastrointestinales fueron mayores con Rivaroxaban que con Warfarina. Con estos resultados, se aprobó el Rivaroxaban para uso en prevención de complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA no valvular. Un sub análisis del estudio ROCKET AF mostró que pacientes con ACV/TIA previo, el perfil de seguridad y eficacia era consistente al observado



en la población general estudiada. Lo mismo ocurrió con aquellos pacientes que recibieron 15 mg de Rivaroxaban. Se recomienda esta dosis en pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina 15 – 49 mL/min). En aquellos pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/min no se recomienda el uso de este fármaco.

Apixaban es otro inhibidor directo del FXa. Su seguridad y eficacia ha sido estudiada en los ensayos ARIS-TOTLE¹⁸ y AVERROES¹⁹. En el primero, se compara Apixaban 5 mg dos veces al día vs Warfarina ajustada por INR en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo de ACV. La puntuación CHADS2 promedio fue 2,1 (< 20% de los pacientes con ACV, TIA o embolia sistémica previa). Apixaban fue superior a Warfarina en la prevención de ACV (RR 0.79, p =0,01), sangrados mayores, hemorragia intracraneal y mortalidad por cualquier causa. El estudio AVERROES comparó Apixaban 5 mg vs aspirina 81 – 324 mg en pacientes no candidatos para usos AVK. Este estudio finalizó precozmente debido a la superioridad de Apixaban. Este fármaco aún no ha sido aprobado para su uso en pacientes con FA.

En la actualidad se están estudiando la seguridad y eficacia de otros inhibidores directos del FXa: Endoxaban (ENGAGE AF – TIMI48²⁰), Betrixaban y Darexaban, este último se encuentra detenido. También se han estudiado algunos inhibidores indirectos del FXa de uso parenteral como el Idraparinux (AMADEUS²¹) y el Idraviotaparinux, que a pesar de haber mostrado eficacia en el punto final primario, se han tenido que detener por exceso de sangrado.

Intervenciones directas sobre la orejuela izquierda

La remoción u oclusión de la orejuela izquierda ha sido realizada con la intención de disminuir el riesgo de complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA y que han sido sometidos a una intervención quirúrgica para el tratamiento de la FA o de otra patología cardiovascular. Sólo existen series en la literatura que muestran resultados promisorios, sin embargo, no hay estudios randomizados al respecto.

El cierre de la orejuela izquierda con dispositivo me-

dante abordaje percutáneo fue evaluado en un estudio randomizado de no inferioridad, que comparó Warfarina vs el dispositivo de cierre Watchman. En un seguimiento de 18 meses, el punto final primario combinado (ACV, embolia sistémica y muerte de origen cardiovascular o inexplicada) fue menor en el grupo Watchman, pero sin alcanzar significancia estadística (RR= 0.62; 95% IC, 0.35 – 1.25)²². Los eventos en este estudio fueron pocos, el seguimiento muy corto, debe considerarse una curva de aprendizaje y no está claro el régimen antitrombótico que se debe asociar al uso del dispositivo.

Conclusión

La prevención de complicaciones cardioembólicas en la FA se basa en una correcta estratificación del riesgo embólico y hemorrágico, un adecuado conocimiento en los profesionales de la salud y una amplia cobertura de atención y tratamiento de la patología. Los AVK son fármacos con eficacia probada para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y con factores de riesgo cardioembólico. Sin embargo, su uso está ligado a la probabilidad de complicaciones hemorrágicas y una serie de factores que complican su uso. Está demostrado que los antiagregantes plaquetarios, solos o asociados, son muy inferiores en la prevención de ACV y su uso debe ser restringido a pacientes de bajo riesgo o en aquellos en que esté contraindicada la terapia anticoagulante. Los nuevos anticoagulantes orales nacieron como una alternativa segura y eficaz frente a los AVK en la prevención de fenómenos cardioembólicos. La comodidad en su utilización, la poca interacción con alimentos y otros fármacos y la falta de necesidad de monitorización estrecha los convierten en una alternativa atractiva para asegurar el cumplimiento de la terapia y los objetivos terapéuticos. Sin embargo, su elevado costo en la actualidad limita su uso, aunque se requieren estudios de costo – eficacia que involucren en el análisis todos los costos asociados a la terapia anticoagulante clásica. En un futuro y con nuevos estudios que permitan ampliar su indicación, probablemente serán los fármacos de elección en la prevención de complicaciones cardioembólicas.



Bibliografía

1. FUSTER V, RYDE'N LE, CANNOM DS, CRIJNS HJ, CURTIS AB, ELLENBOGEN KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8:651–745.
2. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–8.
3. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA, CHANG Y, HENAULT LE, SELBY JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–5.
4. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE, FANG MC, GO AS, HALPERIN JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 2008; 133:546S–592S.
5. HART RG, PEARCE LA, ROTHBART RM, MCANULTY JH, ASINGER RW, HALPERIN JL. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:183–187.
6. BIBLO LA, YUAN Z, QUAN KJ, MACKALL JA, RIMMAA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001; 87:346–349
7. STROKE RISK IN ATRIAL FIBRILLATION WORKING GROUP. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39:1901–10.
8. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, LANE D, CRIJNS H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–72.
9. LIP GY, FRISON L, HALPERIN JL, LANE DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:173–80.
10. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–67.
11. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527–39.
12. ACTIVE WRITING GROUP OF THE ACTIVE INVESTIGATORS. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903–12.
13. THE ACTIVE INVESTIGATORS. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:2066–78.
14. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633–8.
15. ALBERS GW, DIENER HC, FRISON L, GRIND M, NEVINSON M, PARTRIDGE S, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:690–8.
16. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
17. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, PAN G, SINGER DE, HACKE W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.
18. GRANGER CB, ALEXANDER JH, MCMURRAY JJ, LOPES RD, HYLEK EM, HANNA M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–92.
19. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C, DIENER HC, HART R, GOLITSYN S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806–17.
20. RUFF CT, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM, CRUGNALE SE, BOCANEGRA T, MERCURI M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160:635–41.
21. AMADEUS INVESTIGATORS, BOUSSER MG, BOUTHIER J, BULLER HR, COHEN AT, CRIJNS H et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371:315–21.
22. HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG, DOSHI SK, SIEVERT H, BUCHBINDER M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374:534–542.



Estatinas y Riesgo de Diabetes

Eduardo Bastías G¹, Victoria Novik A^{1,2}, Alejandro Ceriani B¹

¹ Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello

² Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso

Recibido el 21 de octubre 2012 / Aceptado el 10 de diciembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 232- 237

Resumen

Se ha descrito relación entre el uso de estatinas y aparición de nueva diabetes. Se revisa advertencia de la FDA, así como análisis de estudios y meta análisis, que permiten deducir una acción de las estatinas que favorece el desarrollo de nueva diabetes. Las

precauciones del uso de estatinas se deben orientar a pacientes con factores de riesgo de diabetes en prevención primaria cardiovascular. Se expresa la necesidad de estudios prospectivos con objetivos primarios específicos, para mayor precisión de información y adopción de recomendaciones basadas en alto nivel de evidencias.

Correspondencia:

Eduardo Bastías Guzmán
Dirección: Llay Llay 1726,
Viña del Mar, Valparaíso, Chile.
bastiasguzman@gmail.com;
ebastias@unab.cl



Use of statins and the risk of new onset Diabetes Mellitus.

Relationship between statin use and appearance of new diabetes has been described. We review the FDA warning and analysis of studies and meta-analysis, which point to an action of statins which favors the development of new diabetes. Precautions of statin use should guide patients with risk factors for diabetes in primary cardiovascular prevention. It

expresses the need for prospective studies with specific primary objectives, for accuracy of information and making recommendations based on high-level evidence.

Palabras Claves / Key Words

Diabetes Mellitus, Estatinas / Diabetes Mellitus, Statins.

Introducción

Es conocido el mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica en el diabético, equivalente al del paciente coronario¹. También es conocido el mayor beneficio del uso de estatinas en disminución de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y en no diabéticos, tanto en prevención primaria como secundaria²⁻³. En Febrero del 2012, la FDA comunicó una advertencia sobre el riesgo de desarrollar diabetes en relación con el uso de estatina, que ha determinado comentarios y controversias sobre la conducta a seguir en pacientes con riesgo de diabetes.

Beneficios de las estatinas en prevención cardiovascular en pacientes diabéticos

El mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los diabéticos ha sido comunicado en varios estudios, destacando el estudio Oasis¹ que demostró iguales probabilidades de mortalidad a 24 meses en diabéticos sin antecedentes de Infarto Coronario (IC) como en pacientes post IC sin diabetes.

Los primeros análisis de diabéticos tratados con estatinas se hicieron en post estudio de subgrupos. En el

estudio de prevención primaria AFCAPS los pacientes no diabéticos tratados con Lovastatina disminuyeron el riesgo cardiovascular global en un 37%, mientras los diabéticos lo redujeron en un 43%². Similares ventajas tuvo el análisis de subgrupos en prevención secundaria en el estudio 4S con Simvastatina donde los diabéticos redujeron el riesgo en un 50%, contra un 32% en los no diabéticos³.

El estudio prospectivo CARDS, en universo primario de diabéticos con suma de factores de riesgo, comparando atorvastatina con placebo, confirmó beneficios en el grupo con estatina, con reducción de eventos cardiovasculares mayores en un 37% y de un 48% en prevención de accidente vascular encefálico, incluyendo beneficios en mortalidad total⁴. Este estudio fue suspendido anticipadamente ante las evidencias estadísticas proyectadas.

¿Cuándo iniciar la terapia con estatina en diabéticos y en pacientes con riesgo de diabetes?

Más de la mitad de los diabéticos recientemente diagnosticados ya tiene algún grado de aterosclerosis coronaria. El estudio de Hu et al, revisó a 5.894 mujeres



que desarrollaron nueva diabetes, en un seguimiento de 20 años. El Riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,0 en no diabéticos subió al 2,8 en diabéticos recientemente diagnosticados, a 3,7 después del diagnóstico y a un 5,0 en diabéticos ya conocidos⁵. De este modo se justifica el tratamiento precoz con estatinas en condiciones de pre diabetes, conducta que en general se ha tenido en consideración hasta la fecha. Evaluación especial de alto riesgo coronario se tiene en presencia de un Síndrome Metabólico.

Resultaban alentadores los resultados del estudio WOSCOPS, publicado el año 2001, donde pravastatina 40 mg/día se asoció con una disminución de un 30% en el riesgo de desarrollar nueva diabetes. Cabe señalar que los criterios utilizados en este estudio para el diagnóstico de diabetes no fueron consistentes con los que se utilizan en la práctica clínica, ya que si bien consideraron 2 glicemias en ayunas > 126 mg%, también consideraron el ascenso de glicemia desde un valor normal en > 36 mg% (por ejemplo el ascenso desde 80 mg% a 116 mg%)⁶.

Advertencia de riesgo de nueva diabetes, en asociación con el uso de estatinas.

El 2 de Febrero del 2012, la FDA emitió un comunicado de seguridad, advirtiendo mayores niveles de hemoglobina glicosilada y de glicemias basales en individuos tratados con una estatina⁷. En este reporte, se señala que en el estudio Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) se reporta un 27% de aumento de riesgo de nueva diabetes en los pacientes tratados con la estatina, comparados con el grupo control¹⁸.

Las revisiones de la FDA, previas a la advertencia, incluyeron reportes de empeoramiento en el control glucídico con atorvastatina en altas dosis, en el análisis de subgrupos del estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction22-PROVE-IT TIMI 229.

Un meta análisis de Sattar et al, incluyendo 13 estudios con estatinas y 91, 140 participantes, reportó que el tratamiento con estatinas se asoció a un 9% de aumento de riesgo de diabetes¹⁰.

El meta análisis de Rajpathak et al, incluyendo 6 estu-

dios con estatina y 57.593 participantes, reportó también un aumento de riesgo de nueva diabetes¹¹.

El informe de la FDA incluye un análisis de Culver et al. que confirma los riesgos referidos en mujeres post menopáusicas, señalando que las evidencias apuntan a un efecto clase más que algunas estatinas en especial¹².

Algunas consideraciones sobre las estatinas y el desarrollo de diabetes mellitus.

En el estudio JUPITER el uso de rosuvastatina se asoció con un tiempo anticipado de aparición en el desarrollo de nueva diabetes, comparado, con quienes teniendo factores de riesgo de diabetes, no recibieron terapia con estatina (84.3 versus 89.7 semanas). Se puede deducir que el mayor número de desarrollo de nueva diabetes, en un tiempo determinado por la duración del estudio, podría derivar de una anticipación en su aparición, más que de un aumento real.

Otro aspecto a considerar es que Sattar y Preiss, reportaron que la terapia con altas dosis de estatina se asoció con un incremento en el riesgo de desarrollo de diabetes comparado con dosis moderadas, otorgando evidencia de una asociación dosis dependiente para simvastatina y atorvastatina¹⁰⁻¹³.

En el metanálisis desarrollado por Sattar et al, se determinó que el riesgo de desarrollo de diabetes en el subgrupo usuario de estatinas fue mayor en pacientes más ancianos, siendo el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de cambio en las concentraciones de LDL factores sin relevancia¹⁰.

Es evidente que futuros ensayos comparando diversas estatinas serán necesarios para especificar estos hallazgos. El ensayo clínico J-PREDICT, actualmente en curso en Japón, evalúa las acciones de la pitavastatina, existiendo información preliminar que no sería diabeto-génica a diferencias de algunas de sus pares¹⁴.

Estatinas y desarrollo de nueva diabetes. Posibles mecanismos

Nakada et al, investigaron los efectos de una estatina en adipocitos, células que juegan un rol relevante en el metabolismo glucídico. Sus resultados demostraron que atorvastatina afecta la maduración de los adipocitos y la expresión de SLC2A4 (transportador de glucosa 4) al inhibir la biosíntesis de isoprenoide (el cual regula los GLUT 4) afectando la tolerancia a la glucosa¹⁵. Estos



hallazgos son coherentes con los efectos pleiotrópicos de las estatinas, que al inhibir otras cadenas derivadas a partir del mevalonato: farnesilpirofosfato, geranylgeranylpirofosfato y ubiquinona (esta última necesaria para la secreción de insulina) determinan efectos positivos o adversos¹⁶.

Estos hallazgos apoyarían la probabilidad de que este efecto negativo de las estatinas constituya un efecto “clase”, que comprometería a todos los inhibidores de enzima HMG-CoA reductasa, aunque pudiesen existir diferencias específicas.

Revisión del estudio JUPITER

Los resultados del estudio JUPITER generaron inquietud para la indicación de una estatina en pacientes con riesgo de diabetes.

En agosto del 2012, Ridker et al, publicaron un análisis del estudio JUPITER sobre riesgo de diabetes y beneficios cardiovasculares con el uso de rosuvastatina en prevención primaria. Los autores revisaron los datos en dos subgrupos de pacientes, con y sin factores de riesgo de diabetes. El primer subgrupo reunió a quienes al inicio tenían uno o más de los siguientes factores: intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad o hemoglobina glicosilada > 6%. Como era de esperar, la aparición de nueva diabetes se dio sólo en el grupo de riesgo, en proporción de 1.88 versus 0.18 por 100 personas-años. En el subgrupo de pacientes con factores de riesgo, tratados con la estatina hubo un 28% de nueva diabetes pero al mismo tiempo un 39% de reducción de objetivos primarios de eventos y mortalidad (HR 0.61, 95% CI 0.47 - 0.79) 36% de reducción de trombo embolismo venoso (HR 0.64, 95% CI 0.39 - 1.06) y 17% de reducción de mortalidad total, comparados a placebo. Ridker destaca que en el grupo con factores de riesgo se evitó 134 eventos y muertes por cada 54 casos de nueva diabetes¹⁷.

En igual sentido orientan las conclusiones del meta análisis de Sattar, al calcular que 255 pacientes tienen que ser tratados por 4 años para que ocurra un caso de diabetes inducido por estatina y de la misma forma, un total de 9 eventos vasculares (muertes, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria) pudieran ser evitados al tratar igual cantidad de pacientes durante el mismo periodo de tiempo (9:1

de beneficio versus riesgo)¹⁸.

Consideraciones sobre los estudios

La información reunida de metanálisis indica que existe una consistente asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de diabetes. Este hecho no ha sido predefinido como un criterio primario de valoración en estos estudios clínicos, excepto en el estudio JUPITER, en que el desarrollo de diabetes fue pre especificado, aunque sólo como un resultado terciario, en relación a efectos adversos.

El efecto protector de Pravastatina encontrado en el WOSCOPS y el efecto deletéreo de Rosuvastatina del JUPITER deben ser analizados con cautela: ninguno de los estudios fue controlado por factores de riesgo para diabetes, la definición de nueva diabetes no fue adecuada en ambos estudios, pues, como se comentó antes, el WOSCOPS consideró elevación de glicemia en 36 mg% desde el basal como una posibilidad diagnóstica, y el JUPITER consideró nueva diabetes si el médico tratante lo reportaba. Por otra parte, el evento diabetes es mucho más frecuente que un evento cardiovascular y por último, uno es un análisis post hoc de una base de datos y el otro un análisis de reporte de efectos adversos^{6,8,13}.

La información de estos ensayos clínicos no determina los efectos adversos o beneficiosos en los niveles de glicemia de otras terapias concomitantes con las estatinas. Los pacientes que usaban diuréticos tiazídicos o betabloqueadores, pudieran experimentar un incremento en su glicemia y representar un factor de confusión. Para otorgar mayor consistencia, la investigación de desarrollo de nueva diabetes debe ser incluida como una variable predeterminada en futuros estudios y éstos debieran claramente delinear las características de la población estudiada en información sobre: glicemia inicial y final, terapias farmacológicas concomitantes y definición consensuada del diagnóstico de diabetes. Nuevos estudios con estas características proporcionarían significativas evidencias científicas para establecer una relación causa efecto válida y verificable, que permita adaptar con certeza las recomendaciones del uso de estatinas en estos pacientes.

Mención aparte merece destacar que el aspecto de la relación entre las estatinas y el desarrollo de diabetes



menos comprendido aún es la plausibilidad biológica. Esto se debe principalmente a que los estudios experimentales realizados han demostrado variables efectos en la secreción de insulina y en la sensibilidad, al igual que los efectos que pudiera tener la inflamación muscular o miopatía en los niveles de glucosa que pudiera ser una punta de iceberg del gran efecto pleiotrópico, aún no completamente dilucidado, que derivan de las estatinas¹⁹.

Comentarios

Es consistente la conclusión de que el desarrollo de diabetes en pacientes tratados con estatinas pareciera limitada exclusivamente a personas con factores de riesgo de diabetes, glicemia en ayunas alterada, síndrome metabólico, obesidad severa o una elevada hemoglobina glicosilada¹⁷.

La importancia clínica de un incremento en el desarrollo de diabetes es claramente superada por el bene-

ficio cardiovascular que proporcionan las estatinas en prevención secundaria²⁰. Donde existe debate es en pacientes con bajo riesgo cardiovascular, como obesos con historia familiar de diabetes, pero sin otros factores de riesgo coronario, que tienen un significativo riesgo de desarrollar diabetes y no enfermedad cardiovascular a mediano plazo¹³.

Debe considerarse que mientras no existan otras evidencias, se desprende la conveniencia de tomar precauciones para el uso de estatina, en pacientes con factores de riesgo de diabetes, sólo en prevención primaria. En estos pacientes, junto con optimizar un control metabólico que disminuya el riesgo de diabetes, debiese monitorizarse periódicamente indicios de aparición de diabetes y considerarse el riesgo global individual para decidir la indicación de una estatina. Como se establece en principios básicos de la medicina, debemos considerar a cada paciente en forma individual para adoptar la conducta más adecuada a esa persona.



Referencias

- 1.- KLAS M, YUSUF S, GERSTEIN H, BROWN J, ZHAO F, HUNT D, et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients With Unstable Angina and NonQ-Wave Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
- 2.- DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEERE PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCaps Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- 3.- HAFFNER SM, ALEXANDER CM, COOK TJ, BOCUZZI SJ, MUSLINER TA, PEDERSEN TR, et al. Reduced Coronary Events in Simvastatin-Treated Subjects with CHD and Diabetes or Impaired Fasting Glucose: Subgroup Analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
- 4.- COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN, HITMAN GA, NEIL HA, LIVINGSTONE SJ, et al. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- 5.- HU FB, STAMPFER MJ, HAFNER SM. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.
- 6.- FREEMAN DJ, NORRIE J, SATTAR N. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
- 7.- www.fda.gov/forconsumers - FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol – lowering statin drugs: 2-28-2012.
- 8.- RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA F, GENEST J, GOTTO A, KASTELEIN J, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- 9.- SABATINE MS, WIVIOTT SD, MORROW DA, MCCABE CH, CANNON CP. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT/TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004; 110: S834.
- 10.- SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM, WELSH P, BUCKLEY B, DE CRAEN A. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-742.
- 11.- RAJPATHAK SN, KUMBHANI DJ, CRANDALL J, BARZILAIN, ALDERMAN M, RIDKER PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924-1929.
- 12.- CULVER AL, OCKENE IS, BALASUBRAMANIAN R. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172: 144-152.
- 13.- PREISS D. Statin therapy and new-onset diabetes: A cause of concern?. *Maturitas* 2012; 72: 95-96.
- 14.- MATIKAINEN N, KAHRI J, TASKINEN M. Reviewing statin therapy in diabetes – towards the best practise. *Prim Care Diabetes* 2010; 4: 9-15.
- 15.- NAKADA M, KUSAKA N, ISHIBASHI M, YADA T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. - *Diabetologia* 2006; 49: 1881-1892
- 16.- DAVIGNON J. The cardioprotective effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 27-35.
- 17.- RIDKER PA, PRADHAN A, MACFADYEN J, LIBBY P, GLYNN R. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565 – 571.
- 18.- SATTAR N, TASKINEN M. Statins are diabetogenic – Myth or reality?. *Atherosclerosis* 2012; 13: 1-10.
- 19.- COLBERT J, STONE J. Statin Use and the Risk of Incident Diabetes Mellitus: A Review of the Literature. *Can J Cardiol* 2012; 28: 581-589.
- 20.- JUKEMA JW, CANNON CP, DE CRAEN M. The controversies of statin therapy. Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 875-881.



Certificación y Recertificación de Especialistas. Una mirada desde CONACEM

José Manuel López Moreno

Presidente de CONACEM

Recibido el 3 septiembre 2012 / Aceptado el 29 noviembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 238- 242

La certificación de especialistas médicos, y más recientemente la recertificación de los mismos, son temas de gran actualidad y en pleno desarrollo en Chile. En este campo, la Corporación Nacional de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM), una entidad autónoma, ha jugado, y espera seguir haciéndolo, un papel preponderante en este campo. Hasta 1984, en Chile solo existía el reconocimiento como médico especialista por parte de las Universidades que tenían programas de formación acreditados por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH). A partir de esa fecha, esta responsabilidad quedó radicada en CONACEM, corporación de derecho privado, autónoma, fundada ese año 1984. Ella está constituida por representantes de la Academia de Medicina del Instituto de Chile, Asociación de Facultades de Medicina de Chile, Colegio Médico de Chile A.G., y las Sociedades Científicas que representan a las especialidades primarias y derivadas certificadas. Estos organismos están representados en el directorio de la Corporación en proporción de 4 delegados cada cual, a excepción de la Academia de Medicina que tiene uno. El Ministerio de Salud aporta un representante con derecho a voz y existe un Secretario Ejecutivo. En apoyo y en estrecha relación con el Directorio trabajan 54 Comités de Es-

pecialidades con 7 miembros cada uno, con dos representantes de ASOFAMECH, Colegio Médico de Chile A.G., y de la Sociedad Científica pertinente. El Presidente es nominado por el Directorio. A este total de 377 médicos se agregan los profesores examinadores de las especialidades a certificar, lo que significa un total de más de 500 médicos aportando su mejor saber, con mística encomiable, y sin remuneración o estipendio alguno. La actividad de CONACEM puede ser consultada sin restricciones en la página web (www.conacem.cl).

Lo descrito precedentemente hace posible que CONACEM tenga una serie de características dignas de destacar, especialmente para una institución que aspira a ser entidad certificadora nacional. Ellas son:

1) Representatividad. CONACEM desde su nacimiento representa en forma directa los estamentos más señeros y prestigiados de la Medicina chilena en todos sus ámbitos: academia, docencia, ciencia, desarrollo, asistencia y aspectos gremiales médicos.

2) Experiencia. Su ya larga trayectoria, 28 años, avala el necesario conocimiento y experiencia para que el proceso de certificación de especialistas sea estable, justo y de alta calidad.

3) Reconocimiento. CONACEM ha certificado hasta la fecha de la confección de este artículo a 12.214 es-

Correspondencia:
Dr. José Manuel López Moreno
conacem@entelchile.net



pecialistas, lo que es expresión del prestigio que tiene ante los prestadores nacionales de salud, individuales o institucionales. Más valor cobra este reconocimiento al considerar que el someterse a la evaluación es una decisión voluntaria y soberana del postulante.

4) Mística. El hecho práctico que 500 médicos trabajen por CONACEM, estimulados sólo por la íntima satisfacción moral de sentirse apoyando a la medicina chilena y a los pacientes, es un galardón difícil de encontrar en los tiempos y circunstancias que corren.

5) Transparencia. Los datos que genera la acción certificadora son todos obtenibles electrónicamente por quien lo desee, y son también comunicados a la Intendencia de Prestadores Médicos.

6) Independencia. La labor de CONACEM ha sido, es y será, ajena a consideraciones de tipo político, gubernamental, religiosas u otras.

El trabajo y la responsabilidad de CONACEM están centrados en la certificación de especialistas médicos y en la definición de especialidades médicas. No corresponde a ella la evaluación y certificación de los programas de formación para especialistas. Esto último está actualmente bajo la responsabilidad legal de agencias certificadoras de programas, donde destaca la Agencia de Acreditación de Programas y Centros formadores de Especialistas (APICE).

¿Qué define a una especialidad y a un especialista médico? Especialidad es un campo del saber médico que comprende el conocimiento, las patologías y tratamientos que constituyen un cuerpo común entre ellos. A su vez, Especialista es aquel profesional médico que domina el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de una disciplina reconocida como especialidad. En esta última definición el vocablo “domina” marca el sentido profundo de lo que es un especialista. Esta condición de especialista abre también al candidato el campo de la investigación, la docencia y la divulgación científica.

¿Qué tipos de especialidades se reconocen? Existen dos tipos de especialidades: a) Primarias, que son aquellas a cuya formación se puede acceder desde el inicio de la vida profesional, teniendo como único requisito el ser médico cirujano. CONACEM certifica 25 especialidades primarias. b) Derivadas, que son aquellas que requieren de la certificación previa como especialista en la disciplina primaria de la cual nacen. CONACEM

reconoce 31 especialidades derivadas.

Existe también una categoría especial, llamada Mención, la cual no constituye una especialidad propiamente tal, pero sí reconoce y avala la dedicación y capacitación en un campo de una especialidad. Como ejemplos de estas definiciones puede señalarse que la Cardiología es una especialidad derivada de la disciplina primaria que puede ser la Medicina Interna o la Pediatría, según sea el caso. A su vez, ha sido recientemente reconocida la mención en Cardiología Intervencional, denominación que reconoce la experiencia y capacitación de cardiólogos en esta área. En la vertiente quirúrgica, la Cirugía Vasculor periférica es una especialidad derivada de la Cirugía, como también lo es la Cirugía de Tórax que posee las menciones en Cardiovascular y Tórax, propiamente tal.

¿Cuáles son las vías para lograr la certificación en CONACEM? En Chile existen 3 opciones para alcanzar el reconocimiento como especialista:

1) Haber completado y aprobado un programa universitario de formación acreditado, acreditación que inicialmente la otorgaba ASOFAMECH, pero que desde el año 2009 lo hace APICE.

2) Por formación en el extranjero. Para usar esta vía se requiere que el Comité de la especialidad de CONACEM haga un análisis de homologación entre el programa cursado en el extranjero, y los aprobados y vigentes en Chile. Si hay concordancia el candidato deberá someterse a un examen teórico y, de ser éste aprobado, a uno práctico.

3) Por adiestramiento en práctica. Esta vía necesita como requisito general que el postulante haya trabajado en la especialidad por un mínimo de 5 años, en jornada mínima de 22 horas semanales, y con ligazón legal en centros de complejidad acorde con la disciplina, los cuales deben contar entre su personal al menos con dos especialistas certificados que avalen el aprendizaje del candidato. Cada especialidad tiene requisitos adicionales específicos. Los candidatos deben rendir ante CONACEM un examen teórico y, una vez aprobado éste, otro práctico.

La definición de lo que es una especialidad o subespecialidad la estudia CONACEM a requerimiento de algunos de los socios que la conforman (Academia de Medicina de Chile, Sociedades Científicas, ASOFAMECH, Colegio Médico de Chile A.G.) o de los pro-



pios miembros del Directorio. Los requisitos básicos para iniciar ese estudio son: a) que exista legalmente una sociedad científica dedicada al área en análisis y que ella esté activa; b) que se cuente con un programa universitario de formación acreditado formalmente en esa disciplina; c) que exista una masa crítica mínima de 20 médicos que ejerzan la especialidad en cuestión; d) que la disciplina que se solicita reconocer esté en acuerdo a lo que es la tradición y desarrollo de la medicina chilena.

¿Cuál es la situación legal del reconocimiento de especialistas? Hasta 1984 sólo existía el reconocimiento de especialistas en base a las universidades que contaban con programas acreditados de formación. A partir de 1984 CONACEM inicia el proceso de certificación de especialistas. En Febrero del año 2004 se dictó la ley 19.937 de Autoridad Sanitaria la cual norma al respecto. En ella se establece un sistema de certificación de especialistas y encomienda a los Ministerios de Salud y de Educación confeccionar un reglamento para determinar las entidades examinadoras y las condiciones para que ellas sean autorizadas. El 6 Noviembre 2008 se dicta el decreto Supremo n° 57 que responde a esa ordenanza y define 24 especialidades médicas y 18 subespecialidades, fija los requisitos y procedimientos, señala las modalidades para otorgar la certificación, y valida la vigencia de la certificación por un período entre 5 y 10 años. Además, crea un registro público de prestadores individuales. En atención a que el trabajo organizativo sufría retraso un nuevo Decreto Supremo, dictado el 2010, prorrogó hasta el año 2012 ciertos aspectos transitorios del Decreto Supremo n°57 y que tenían relación con las entidades certificadoras, las que podrían registrarse e iniciar sus actividades en ese tiempo de prórroga. Además, reconocía que las certificaciones vigentes a la fecha (2008) serían válidas por un plazo de 7 años. En ello incluía las certificaciones como especialistas otorgadas por las universidades y por CONACEM, y los reconocimientos de desempeño en práctica de la especialidad y los médicos listados en los convenios de especialidad con FONASA. El hecho práctico y substantivo de ese mandato legal es que a partir de Enero 2015 todas las certificaciones y reconocimientos vigentes caducan. A la fecha de esta presentación está en trámite avanzado el reconocimiento de CONACEM como entidad certificadora y re-certificadora de especialistas médicos. En la tabla I se resume la certificación CONACEM de especialistas del área Cardiológica y Vascular.

Tabla 1.
Certificación CONACEM de especialistas del área
Cardiológica y Vascular

Cardiología*	305 certificados	Fecha de inicio: 1985
Cardiología Intervencional	59 postulaciones	Fecha de inicio: 2012
Cirugía Tórax (Cardiovascular)	115 certificados	Fecha de inicio: 1987
Cirugía Vascular Periférica	91 certificados	Fecha de inicio: 1989

* Comprende cardiología de adultos y niños

¿Qué es certificar y recertificar? Según la Real Academia de la Lengua Española certificar es asegurar, afirmar y dar por cierto algo, en este caso la calidad de especialista. También es hacer constar por escrito una realidad de hecho por quien tenga fe pública o atribución para ello. No se aparta de esta definición la que hace el Decreto Supremo n°57 mencionado que señala que es un “proceso en virtud del cual se reconoce que un prestador individual domina un cuerpo de conocimientos y /o experiencias relevantes en un determinado ámbito del trabajo asistencial, para el otorgamiento del correspondiente certificado. Recertificar es refrendar la certificación de modo que las constataciones hechas inicialmente mantengan su valor y actualidad.

De las definiciones expuestas se desprende que la recertificación requiere de una certificación previa y que por lo tanto aquellos médicos incluidos en categorías reconocidas por la ley (desempeño en práctica, convenio con FONASA), requieren, como primera instancia, certificarse.

La definición de especialista, que parece tan clara y substantiva, tiene siempre, en la práctica, el riesgo de ser banalizada en el significado profundo que conlleva. Minimizar o alivianar lo que es ser un verdadero especialista, muchas veces por la urgencia de la contingencia y su justa demanda, implica menoscabar en varios sentidos al desarrollo de la medicina. Llamar especialista a quien no lo es de verdad, favorece ese menoscabo en los siguientes puntos: a) rompe con la fe pública depositada en los organismos de la sociedad designados para certificar que lo que se dice es verdadero. b) daña la credibilidad social como derivado del punto anterior. c) permite sólo una solución parcial de los problemas que se pretenden abordar. d) disminuye la eficacia y la eficiencia de la acción médica del supuesto especialista. e) conlleva aumento de los costos en tiempo y dinero. f) genera inequidad respecto de los propios médicos, entre aquellos que llenan la calidad de especialistas y aquellos que no la cumplen.

La consideración no acotada de lo que es una espe-



cialidad o subespecialidad también tiene el riesgo de la fragmentación o “balcanización” del área de conocimiento básico que conforma la especialidad primaria. La mayor tendencia a que ello ocurra sucede cuando se desarrollan actividades médicas en torno de una determinada tecnología, y que dada la complejidad operativa de ella genera la tendencia de considerarla como una nueva subespecialidad.

¿Cuál es la vigencia de las certificaciones? Las universidades, cuando otorgaron el título de especialista, lo consideraron vitalicio. Para CONACEM las certificaciones hechas antes de 2008 eran permanentes; después, en atención a que la ley establecía plazos de vigencia, se iniciaron certificaciones por 10 años en primera instancia, para que las renovaciones posteriores lo fueran por 7 años. En atención a lo anterior, CONACEM, a partir de Agosto 2008 ha certificado a 1391 especialistas, por primera vez con vigencia de 10 años.

¿Cuáles son las razones que avalan una política de recertificación? Ellas son variadas: a) Complejidad creciente y acelerada de los conocimientos, tecnologías, destrezas médicas, y fuentes de información, con aparición de nuevos campos del saber y del actuar médico, los cuales deben acotarse. b) Rápida obsolescencia del conocimiento médico y de sus paradigmas. c) Divulgación amplia e instantánea de los avances mundiales en medicina, tecnología y terapéutica. d) Demanda de los usuarios por contar con medicina del más alto nivel y efectividad. e) Requerimiento ético insoslayable en cuanto a asegurar la calidad de las prestaciones médicas por parte de las instituciones prestadoras de salud, de los pacientes, y de los propios médicos en los concursos de oposición. f) La creciente judicialización de las acciones médicas requiere clarificar ámbitos y responsabilidades para responder al concepto jurídico de “temeridad o no temeridad médica”. g) Cumplir con lo señalado en la Ley n° 19.966 del Régimen General de Garantías en Salud, referentes al acceso, calidad, oportunidad y protección financiera de las atenciones médicas.

¿Cómo tiene diseñado CONACEM el proceso de Recertificación? La recertificación tiene requisitos generales comunes a todas las especialidades que son: a) Estar certificado como especialista por CONACEM. b) Estar ejerciendo activamente la especialidad. c) Detentar una trayectoria profesional éticamente intachable. d) Completar al menos 100 puntos (créditos) de la escala confeccionada por CONACEM, la cual considera:

Actividades asistenciales, Actividades académicas y Educación Continua, entre otros. (Tabla 2). Este reglamento hace énfasis en la Educación Continua, al con-

Tabla 2.
Créditos para Recertificación en CONACEM (Mínimo 100)*

1.-Actividades asistenciales:	Máximo 50%
2.-Actividades académicas.	Máximo 50%
3.-Actividades de Educación Continua:	Máximo 70%
	Mínimo 40%
4.-Otras actividades:	Máximo 40%

*= www.conacem.cl

siderarla la única actividad curricular obligatoria y que debe representar al menos el 40% de los créditos exigidos. Las actividades de educación continua requieren ser desarrolladas en un nivel de calidad demostrable, y con actividades controladas en su asistencia y evaluadas formalmente. El desglose de las diferentes actividades a considerar se encuentra a disposición de las sociedades científicas y los eventuales candidatos en CONACEM (www.conacem.cl).

Los créditos a documentar deben ser posteriores a la última certificación. Hay que acompañar el curriculum vitae de los últimos 10 años y cancelar los aranceles correspondientes al proceso de certificación.

Los candidatos que no tengan puntaje o no deseen presentar la documentación solicitada, tendrán derecho a solicitar ser evaluados formalmente en forma teórica y práctica.

El proceso de recertificación está por empezar y dada la complejidad y magnitud del universo de postulantes se requerirá de un esfuerzo mancomunado de todas las instancias de la Medicina Nacional para que lo apoyen, y de CONACEM para que lo lleve a afecto.

Mirando en un contexto general a la medicina chilena y sus potencialidades, el nivel de desarrollo y los cambios sociológicos y legales del país, la expansión de las especialidades médicas depende de tres pilares intrínsecos a ellas y uno relacionado, pero no propio. Lo intrínseco dice referencia: 1.- al esfuerzo que hay que hacer y comprometer para perfeccionar los programas universitarios de formación acreditados o en vías de hacerlo y aumentar sus cupos. 2.- Apoyo sostenido de la autoridad sanitaria en cuanto a proveer plazas, remuneraciones, estímulos y equipamiento para fomentar a lo largo del país la vía de certificación de especialista a través del adiestramiento en práctica. 3.- Desarrollo orgánico, sostenido, controlado, evaluado, y de calidad



probada, de programas de educación médica continua, presencial o a distancia. La educación médica de pre grado sólo capacita para iniciar la profesión de médico, pero no garantiza el ejercicio profesional idóneo indefinido. Por otra parte, la obsolescencia progresiva de la competencia profesional es un síndrome universal con muchas formas subclínicas que pasan desapercibidas, y que en general hay reticencia a reconocerlas. La Educación Continua es, hasta ahora, el único tratamiento conocido para la obsolescencia del saber y del actuar señalado.

El pilar restante, no intrínsecamente ligado a las especialidades, pero con notable repercusión sobre ellas, es la calidad y cobertura de la medicina de atención primaria. Si ella es deficitaria, por número, calidad o por ambas circunstancias, la demanda de especialistas será enorme y la capacidad disponible de ellos sobrepasada para mal de nuestras enfermos. No puede haber desarrollo de especialidades sin el propio de la atención primaria.

¿Qué trae el futuro inmediato a nuestra medicina chilena? Varios son los hechos que se vislumbran o que ya están en escena buscando solución. Entre ellos señalaré: 1) el creciente aumento en la demanda de especialistas por parte de la comunidad, como también de parte de los imperativos legales que requieren ese concurso. 2) Acortamiento de los programas de especialidades derivadas, con nuevas vías de ingreso a ellas. 3) Fortalecimiento de la vía de adiestramiento en práctica para alcanzar la categoría de especialista. El centro de gravedad de esta vía debería pasar del notable esfuerzo individual de cada candidato, como es en la actualidad, a una condición de mayor ayuda y respaldo por parte del sistema con organización nacional, plazas disponibles, equipamiento y educación continua de fácil acceso. 4) Tendencia al trabajo cooperativo entre universidades en el diseño y desarrollo de programas para especialidades complejas. Un ejemplo de ello sucede hoy en el campo de la Medicina Materno Fetal entre las Universidades de Chile y Católica de Chile. 5) Creciente número de solicitudes de certificación por parte de médicos, chilenos o no, formados en el extranjero. 6) Aparición de nuevas especialidades o subespecialidades, situación más que esperable dado el vertiginoso desarrollo de la medicina.

Cualquier solución al problema de la falta de especialistas, que día tras día se vuelve acuciante, requiere del concurso de todos los actores de la medicina chilena. Relegar esta responsabilidad sólo a la autoridad sanitaria

ha probado conseguir sólo soluciones tardías y parciales e insatisfacciones crecientes.

Sin dejar de insistir en el fortalecimiento de la atención primaria, la solución al déficit de especialistas pasa, a mi entender, por tres elementos: 1) Aumento de los programas universitarios acreditados, y de los cupos de ellos, guardando celosamente la calidad de los mismos. Ello cae en la esfera de acción de ASOFAMECH y de APICE. Evidentemente lo anterior sólo abre una perspectiva de solución a mediano plazo, pero ello no es razón para no empezar el proceso. Esta generación de especialistas debe constituir el factor multiplicador para que una vez asentados a lo largo del país, idealmente en equipos de trabajo de dos especialistas, con destinación geográfica conocida desde el inicio de su formación universitaria, puedan dar respaldo al proceso de formación de otros médicos en sus lugares de destino. b) La autoridad sanitaria debería respaldar estas destinaciones con estímulos como plazas de trabajo, facilidades de habitación y asentamiento, equipamiento médico y remuneraciones. Ello iniciaría un círculo virtuoso interesando a profesionales, que a través de la vía de formación en práctica, serían capaces de alcanzar su condición de especialistas. Debe considerarse que después de una estadía de algunos años en provincias no existe factibilidad real para que candidatos interesados en formarse como especialistas puedan interrumpir por un par de años su vida familiar e intereses personales para viajar lejos de su lugar de residencia a los centros universitarios de formación; distinto y realista es que esa formación se haga trabajando en su ciudad de residencia, bajo la supervisión de dos especialistas acreditados. La responsabilidad de hacerlo recae en gran medida en la autoridad sanitaria.

Los nuevos candidatos para la vía de adiestramiento en práctica deberán contar, sin restricciones, con el soporte de una educación continua eficaz; en este campo las Facultades de Medicina, el Colegio Médico de Chile A.G., y las Sociedades Científicas pueden contribuir substantivamente. Si una orientación de este tipo se hace realidad, CONACEM tendrá a mucho gusto evaluar a los exponentes de esta política. En suma, una solución integral al problema de la carencia de especialistas requiere el concurso de todas las potencialidades de la medicina chilena. Ellas existen y esperan ser coordinadas y orientadas hacia el logro del bienestar y la salud de nuestra población. No hacerlo merece más que una simple explicación.



Formación de Especialistas en Chile

Certificación de la mención de cardiología intervencional por CONACEM

Hernán Chamorro B.

Miembro del Directorio de CONACEM
Miembro del Comité de Cardiología

Recibido el 10 de noviembre 2012 / Aceptado el 18 de noviembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 243 - 246

La Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialistas Médicos (CONACEM) está consagrada al reconocimiento uniforme de especialistas en determinados campos o áreas del ejercicio profesional, de los médicos cirujanos que así lo soliciten. Desde 1984 ha otorgado más de 12.000 certificados de especialista. La calificación de especialistas ha visto surgir la necesidad de definir áreas de la profesión que aparecen como campos más circunscritos de una especialidad, en los que se ha adquirido mayor capacitación y que se denominan menciones. Según el reglamento de CONACEM se considera que la práctica preferente en este sector de la especialidad no excluye al médico de ejercerla en su totalidad y, por el contrario, se supone que el profesional conserva la capacitación para actuar con toda la eficiencia en ella. Es así como la mayoría, sino la

totalidad, de los cardiólogos intervencionistas del país practican la Cardiología Clínica y con su experiencia contribuyen al desarrollo de los diversos centros cardiológicos donde laboran.

Con el correr del tiempo, especialmente con el desarrollo en la terapéutica, el conocimiento, la tecnología y la complejidad actual de los procedimientos de la Cardiología Intervencional obligan a una consagración más exhaustiva a ella. En Chile, el intervencionismo terapéutico cardiológico ha tenido una gran expansión, tanto en el volumen de pacientes como en la mayor complejidad de las patologías tratadas, lo que se asocia a una morbilidad no despreciable. Ella se relaciona especialmente con su amplia utilización en el manejo de los cuadros coronarios agudos y en el abordaje invasivo del infarto agudo de miocardio, como trata-

Correspondencia:
Clínica Santa María
Cardiología
hchamorro@csm.cl



miento de elección. Es así como ya a comienzo de la década pasada, se tenía en el país un éxito del 96.2 % y una mortalidad hospitalaria del 1.1 % en los procedimientos de cardiología Intervencional en pacientes sin infarto agudo en evolución, en el registro RENAC¹. En los pacientes con infarto de miocardio en evolución, la mortalidad de la angioplastia primaria como tratamiento de elección, en dicho periodo, era del 6,3 % (significativamente menor que con trombolisis 10.6 %) ².

En una evaluación reciente, en USA³, en más de 1.000.000 de pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos cardiológicos invasivos, el 1,35 % presentó un evento adverso con una mortalidad del 0.72%. En 788.000 pacientes sin infarto de miocardio en evolución, sometidos a angioplastia coronaria, los eventos adversos fueron 4.53 % con una mortalidad de 0.65 %. En angioplastia primaria en el infarto de miocardio en evolución la mortalidad fue 5.2% y los eventos adversos alcanzaron al 12,4%.

Por consiguiente, si bien la Cardiología Intervencional ha tenido un crecimiento exponencial en la última década, tanto en el número de Servicios de Hemodinamia como en el de procedimientos realizados, ella no está libre de riesgos. Estos se minimizan con la mayor experiencia del operador que, de acuerdo a guías clínicas norte-americanas, no debiera ser menor a 200 procedimientos intervencionales por Servicio ni de 75 procedimientos por operador al año.

A comienzos del 2009, se estimaba que se realizaban anualmente más de 8.000 procedimientos intervencionales cardiológicos y más de 15.000 procedimientos diagnósticos en Chile. Existían 40 Servicios de Hemodinamia y había clara evidencia que su número seguiría aumentando. Resultaba evidente, por consiguiente, la necesidad de ofrecer a la comunidad nacional un patrón de referencia que permitiera reconocer la capacitación, el conocimiento y las habilidades de quienes desarrollaban la disciplina. Es por ello que se solicitó al Comité de Cardiología de CONACEM recomendar al Directorio la creación de la mención de Cardiología Intervencional, pues, en esa época, se satisfacían todos los criterios para que fuera reconocida como tal. Estos criterios son:

a) Haber alcanzado un desarrollo evidente en la ac-

tividad profesional.

* Tanto por el número de procedimientos como por el número de Servicios de Hemodinamia existentes en Chile, la complejidad de la tecnología empleada, y la necesidad de un entrenamiento específico que no suelen tener el resto de los cardiólogos.

* Por requerir un pabellón específico, con un cineangiógrafo de alto costo, con licencia de protección radiológica, que lo diferencia claramente del resto de los pabellones, haciéndolo fácilmente identificable en el recinto hospitalario.

* Publicaciones propias sobre la materia, tanto en el mundo (JACC Intervention, Circulation Cardiovascular Interventions, Eurointervention, Catheterization and Cardiovascular Intervention, etc), como en nuestro medio (revista de SOLACI).

b) Tener una Sociedad Científica:

Como se trata de una mención de la Cardiología, los hemodinamistas del país se mantienen en SOCHICAR, en el Departamento de Hemodinamia. Realizan anualmente, desde hace 12 años, con uno o dos invitados extranjeros, las Jornadas Chilenas de Hemodinamia a la que asiste la mayoría de los cardiólogos intervencionales de la nación.

En el Congreso Anual Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular las actividades de la disciplina son claramente distinguibles respecto del resto de las áreas.

c) Programas Universitarios. Existen 3 programas universitarios reconocidos en el país. Destaca la desproporción del aumento del número de hemodinamistas en Chile con los pocos cupos de formación por programas universitarios existentes en la actualidad.

d) Tener un número de cultores suficientes:

Existían más de 70 hemodinamistas a la fecha de la solicitud y la tendencia era a incorporar más y más especialistas dada la rápida expansión de laboratorios y cineangiografos en el país.

e) Ser aceptados por el uso y costumbre del ejercicio de la Medicina:

Como señalara previamente, el concepto de Cardiología Intervencional no está referido solo a la aplicación de una técnica sino a la de una disciplina completa, con



elementos diagnósticos propios, terapéuticas que les son exclusivas y con una aproximación global del cardiópata que lo distingue de los cardiólogos clínicos o de los cirujanos cardiovasculares.

Con todos los antecedentes y previa consulta de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, el Directorio de CONACEM aprobó la certificación de la mención Cardiología Intervencional a fines del 2011. Se llamó pues a la presentación de antecedentes, en el primer semestre del 2012, bajo la modalidad de “periodo de blanqueo” como es habitual al inicio de la certificación de una nueva especialidad derivada. Se presentaron más de 50 solicitudes y hasta el momento más de 40 especialistas han sido ya certificados. Las postulaciones de los restantes requieren más antecedentes o ellos carecían de los requisitos necesarios.

Para certificarse como Cardiólogo Intervencional existen requisitos generales y requisitos específicos. El requisito general básico es estar certificado como cardiólogo, tanto por CONACEM, como por un programa universitario reconocido por ASOFAMECH / APICE. Para la certificación de Cardiología Intervencional existen 3 modalidades distintas, cada una con requisitos específicos propios:

a) Modalidad Formación Universitaria: El programa debe durar por lo menos 2 años y debe existir un programa de formación de Cardiología acreditado en el mismo centro universitario.

b) Modalidad Adiestramiento en Práctica: se especifica que los postulantes deben haber realizado un adiestramiento en práctica trabajando en forma ininterrumpida en un Servicio de Cardiología intervencional/ Hemodinamia reconocido por el Comité. El período de trabajo referido será al menos 3 años con 44 hrs semanales o 5 con 22 hr semanales. El Servicio deberá contar, a lo menos, con 2 Cardiólogos Intervencionales certificados por CONACEM, uno de los cuales deberá encargarse de la supervisión del postulante durante ese periodo.

Deben adjuntar una nómina de los procedimientos realizados, por lo menos en los 2 últimos años. Se le solicita haber participado en 1.000 procedimientos diagnósticos y en 350 procedimientos intervencionales/terapéuticos en los últimos 5 años, deberíamos su-

bentender que estos 350 casos intervencionales cuentan para el total de casos diagnósticos.

La nomina debe estar ratificada por el Jefe del Servicio de Cardiología Intervencional respectivo. En esta modalidad, salvo en el período de “blanqueo”, el postulante deberá aprobar un examen teórico y uno práctico. En el período de blanqueo, de acuerdo a los antecedentes, el Comité podrá eximir al postulante de dichos exámenes.

c) Modalidad de Formación en el extranjero.

El programa extranjero debe ser equivalente, en duración y contenidos, a los exigidos a los centros formadores nacionales acreditados, con el informe favorable del Comité de la especialidad. El postulante deberá acompañar una nómina de los procedimientos realizados, en los últimos 2 años de dicha estadía, ratificada por la autoridad responsable. El postulante deberá presentar, además, un certificado del reconocimiento de la mención de Cardiología Intervencional otorgado en la Universidad o Institución oficial de cada país, con las legalizaciones correspondientes. En esta modalidad el examen teórico y práctico es obligatorio. También para estos postulantes, antes de aprobarse su posibilidad de rendir exámenes, deberá exigirse la certificación previa en Cardiología.

Para el análisis de los antecedentes de las solicitudes de certificación en la mención Cardiología Intervencional el Comité de Cardiología de CONACEM debe estar integrado, además, por al menos 2 miembros ya reconocidos como cardiólogos intervencionales, sean ellos regulares del Comité o invitados por el mismo. Hasta el presente han participado 3 cardiólogos intervencionales, en dichas ocasiones.

La amplia acogida que ha tenido la certificación en Cardiología Intervencional en su inicio, y que es voluntaria, contribuye a dar garantías a la comunidad de la idoneidad de quienes deben resolver algunas de sus cardiopatías, generalmente en angustiosos momentos y con riesgo no menor. Está de acuerdo con el espíritu de la ley de Deberes y Derechos de los pacientes recientemente puesta en vigencia.

Invitamos pues al resto de los hemodinamistas del país a presentar sus antecedentes para ofrecer una imagen unitaria de la seguridad y eficacia de nuestra Cardiología Intervencional en el país.



Referencias:

- 1 DUSSAILLANT G, MARCHANT E, DONOSO H, ANINAT M, OPAZO M, PUMARINO R, et al. Práctica contemporánea de la angioplastia coronaria en Chile, Informe final del Registro RENAC 2001-2002. Rev. Med. Chile 2004; 132 : 913 – 22-.
- 2 DUSSAILLANT G, MARTÍNEZ A, DIGHERO H, PUMARINO R, DELGADO J, et al. Resultados de la angioplastia coronaria en Chile en el registro RENAC 2001-2002. Rev. Chilena Cardiol 2006; 25: 121 – 25.
- 3 DEHMER GJ, WEAWER D, ROA MT, MILFORD – BEHAND S, FITZGERALD S, HERMANN A, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in USA. J. Am. Coll Cardiol 2012; 60: 2017 – 31.



Angiografía Rotacional y Road Mapping como ayuda para intervenciones percutáneas complejas. El caso de una Coartación Aórtica

Gonzalo Martínez, Francisco Vergara, Alejandro Martínez.

Centro de Terapia Endovascular.
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 7 de octubre 2012 / Aceptado el 18 de diciembre 2012

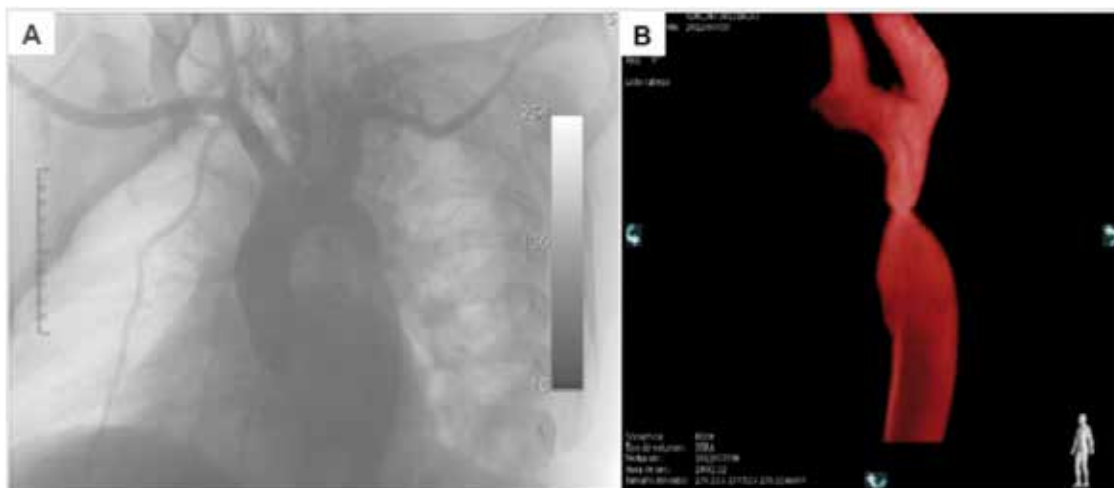
Rev Chil Cardiol 2012; 31: 247 - 249

El tratamiento percutáneo de la Coartación Aórtica involucra el cruce del segmento estenótico con una guía y la implantación de un stent expandible con balón, con el objetivo de lograr una dilatación permanente a ese nivel¹. En la selección y ubicación del stent en el sitio de la coartación se requiere de una correcta visualización de la anatomía vascular para corregir el defecto sin distorsionar estructuras cercanas. Con este fin se utiliza la angiografía con contraste. Sin embargo, esta técnica es limitada porque, normalmente, la precisión anatómica requiere de múltiples proyecciones y elevadas dosis de medio de contraste, sobretodo por el alto

flujo sanguíneo a ese nivel. Con el desarrollo de nuevos equipos de angiografía es posible realizar adquisiciones volumétricas al rotar el equipo en un semi-círculo sobre el paciente, al mismo tiempo que se inyecta contraste. Esto permite la reconstrucción de una imagen en 3D del segmento intervenido y la aplicación de un modelo angiográfico superpuesto a la radioscopia convencional, conocido como "road-mapping", que puede facilitar la intervención y disminuir el uso de radioscopia y contraste². A continuación se muestran las imágenes de esta técnica utilizada en la reparación de una Coartación Aórtica.

Correspondencia:

Alejandro Martínez Sepúlveda
Centro de Terapia Endovascular
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
amartine@med.puc.cl



A. Angiografía convencional con contraste que evidencia el segmento coartado en aorta descendente.
B. Reconstrucción tridimensional de la coartación aórtica, con lo cual se consigue una mejor definición del defecto y de su relación con otras estructuras (en este caso, origen de arteria subclavia izquierda). Dado que la imagen 3D puede rotarse, esto permite evaluar con una sola adquisición el defecto en toda su circunferencia.

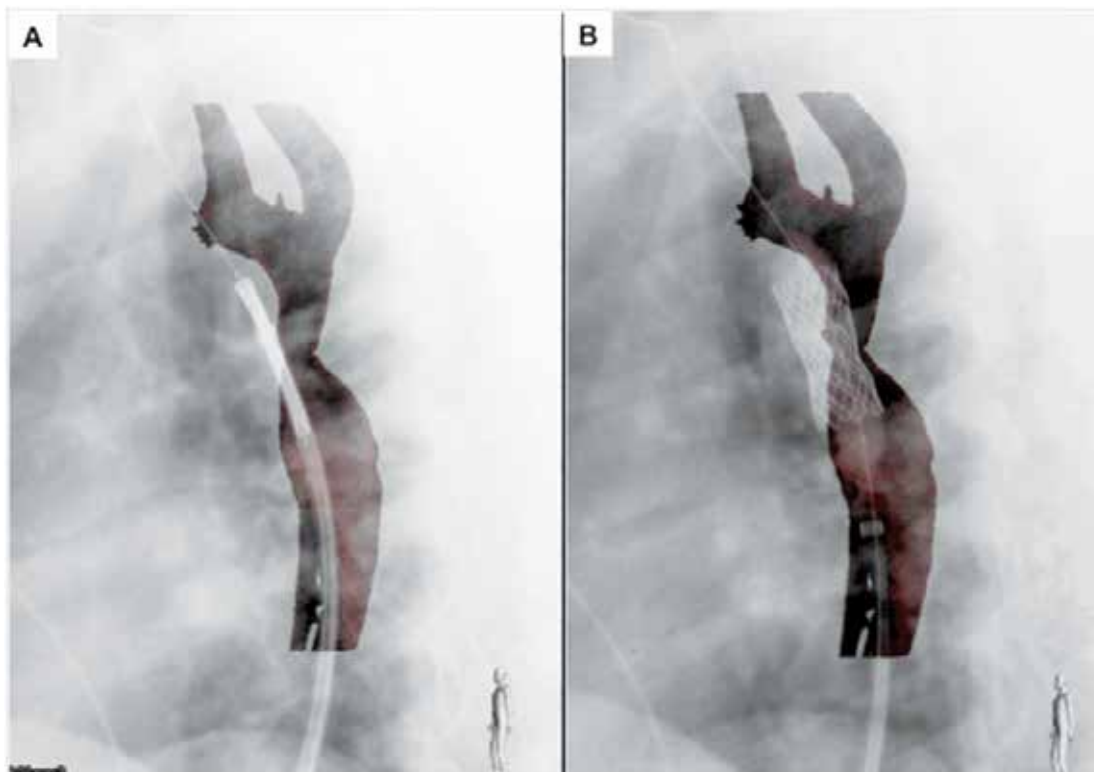


Figura 2.
La reconstrucción tri-dimensional se superpone a la imagen radioscópica en vivo, generando una imagen compuesta que sirve de guía para el cruce del defecto (A) y posteriormente para el implante de un stent (B). Al evitar la adquisición de múltiples cineangiografías, esto permite optimizar el uso de radioscopia y contraste.



Referencias.

1. CHEATHAM JP. Stenting coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:112–125.
2. FAGANT T, KAY J, CARROLL J, NEUBAUER A. 3-D guidance of complex pulmonary artery stent placement using reconstructed rotational angiography with live overlay. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:414-421.



Caso clínico

Reemplazo de la raíz aórtica y de la aorta ascendente con preservación de la válvula en disección aguda tipo A: a propósito de tres casos.

Cecilia Muñoz¹, Sergio Morán¹, Bernardita Garayar², Ricardo Zalaquett¹

1 Cirujano Cardiovascular, 2 Cardiólogo.

División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.

Recibido el 26 de junio 2012 / Aceptado el 8 de agosto 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 250 - 256

Antecedentes: La disección aguda de la aorta ascendente complicada con insuficiencia valvular aórtica, tiene una alta letalidad y el tratamiento quirúrgico ha demostrado ser la mejor alternativa terapéutica. La operación de Bentall ha sido la intervención de elección cuando la insuficiencia aórtica es severa. A partir de la década del 90 aparecen otras alternativas de tratamiento quirúrgico con conservación de la válvula aórtica para pacientes seleccionados en que el tratamiento anticoagulante pueda ser un problema o estar contraindicado.

Objetivos: Reportar nuestra experiencia inicial con la técnica descrita por Tirone David en pacientes con disección aguda de la aorta ascendente asociada a

insuficiencia aórtica grave.

Métodos: Revisión retrospectiva de fichas clínicas y exámenes complementarios de pacientes que se les reemplazó la aorta ascendente y la raíz aórtica preservando la válvula y reimplantando las arterias coronarias.

Resultados: No hubo mortalidad operatoria y la evaluación ecocardiográfica intraoperatoria informó ausencia de insuficiencia aórtica en dos casos y una regurgitación leve-moderada en el otro.

Conclusiones: Esta técnica es compleja pero reproducible y se presenta como una muy buena alternativa en pacientes seleccionados.

Correspondencia:

Dra. Cecilia Muñoz C.
Marcoleta 367, 8° piso, Santiago.
Teléfono 02-3543231, Fax 02-3690108
mcmunoz@med.puc.cl.



Replacement of the aortic root and ascending aorta with valve sparing in acute dissection type A.

Background: Acute dissection of the ascending aorta complicated with severe aortic valve regurgitation has high mortality and surgical treatment has demonstrated the best results. Bentall's technique had been the operation of choice when there is associated severe aortic valve regurgitation. Since 1990 new surgical treatment options have been proposed for selected patients in whom anticoagulant therapy can be a problem or is contraindicated.

Aim: We report our initial experience with the technique described by T. David for replacement of the ascending aorta with preservation of the native valve in three patients with acute dissection of the ascending

aorta associated with severe aortic regurgitation.

Methods: retrospective review of records of patients with replacement of ascending aorta, aortic root and conservation of the native aortic valve with reimplantation of the coronary arteries.

Results: There was no operative mortality. The intraoperative echocardiographic evaluation demonstrated absence of aortic insufficiency in two cases and a small/moderate regurgitation in the other.

Conclusions: This technique is complex but reproducible and appears to be a very good alternative for selected patients.

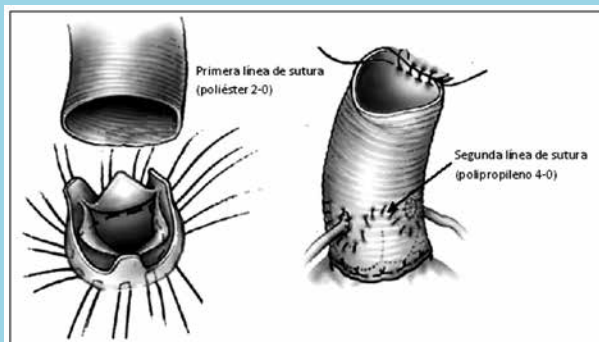
Keyword: acute aortic dissection, aortic valve reimplantation, severe aortic regurgitation.

Introducción: La disección aórtica aguda de la aorta ascendente es una entidad conocida por su alta letalidad cuyo tratamiento actual es quirúrgico y en la mayoría de las veces se realiza de urgencia¹. La historia natural de la enfermedad fue descrita por Hirst quien reportó una mortalidad de 37% en las primeras 48 hrs. de presentación de los síntomas y una sobrevivida menor de 10% al año, si los pacientes no eran operados². Una de las complicaciones que agrava el pronóstico de estos pacientes es la aparición de regurgitación valvular aórtica grave. En 1968, Bentall y Bono, tratan con éxito a un paciente con un aneurisma de la aorta ascendente e insuficiencia valvular aórtica severa reemplazándolas por una prótesis mecánica Starr suturada a un tubo de dacrón en el que se reimplantaron las coronarias³. Desde entonces se utilizó este procedimiento en todo

el mundo, incluyendo nuestra institución desde 1978⁴, para el manejo de aneurismas y disecciones de la aorta ascendente asociada a insuficiencia aórtica grave, convirtiéndose en el "gold standard" para el tratamiento de estos casos. Sin embargo, el uso de una válvula mecánica requiere anticoagulación el cual no está exento de complicaciones especialmente en estos pacientes con una aorta patológica. En la actualidad, los avances tecnológicos han permitido diagnosticar y tratar precozmente a pacientes con disecciones tipo A con resultados quirúrgicos cada vez mejores disminuyendo la mortalidad hasta 11%⁵⁻⁶. Para evitar la anticoagulación crónica y las complicaciones de las prótesis mecánicas, se han descrito otras técnicas quirúrgicas, como la construcción de un tubo valvulado con prótesis biológica (Bio-Bentall), utilización de homo o xeno injerto o la conser-



Fig 1: Esquema de Reimplante de la válvula aórtica (Operación de David)



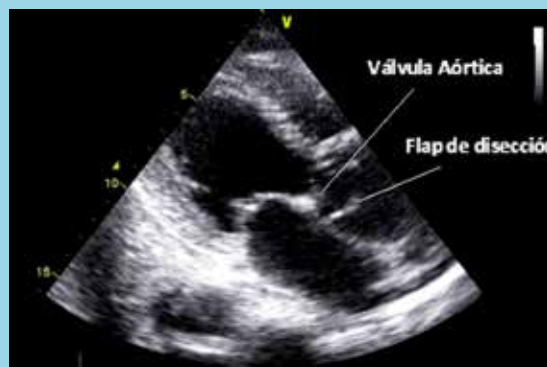
vación de la válvula aórtica nativa (“valve sparing”)⁷. Este último procedimiento, ya sea con la técnica de reimplante de la válvula aórtica desarrollada por David⁸⁻⁹ (Figura 1) o la técnica de remodelación descrita por Yacoub¹⁰, constituyen alternativas para un grupo de pacientes en que el tratamiento anticoagulante podría ser un problema, por ejemplo en mujeres jóvenes, pacientes con síndrome de Marfan¹¹, pacientes con contraindicación de anticoagulación o de edad avanzada.

El Objetivo de esta comunicación es describir los antecedentes clínicos y la técnica quirúrgica de pacientes que presentaban una Disección Aguda de la Aorta Ascendente (DAAA) e insuficiencia aórtica (IA) grave, tratados con la técnica de reimplante de la válvula aórtica descrita por Tirone David.

Método y Pacientes: Se revisan fichas clínicas, ecocardiogramas y protocolos operatorios de 3 pacientes con DAAA e IA grave. Esta experiencia clínica fue revisada y aprobada por el “Comité de Ética en Investigación” de la institución.

Caso 1: Mujer de 78 años, consulta por dolor torácico de 6 días de evolución. Se descarta evento coronario agudo a través de exámenes específicos y en escáner torácico se encuentra una disección de la aorta ascendente complicada con derrame pericárdico. Para su tratamiento definitivo, se trasladó a nuestro hospital donde se pesquisó clínicamente una insuficiencia valvular aórtica. El ecocardiograma de superficie la calificó como grave secundaria a dilatación del anillo valvular (Figura 2). Además, se confirma la presencia de una disección de la aorta ascendente con rasgo de rotura intimal muy cercano a la válvula aórtica y un derrame pericárdico

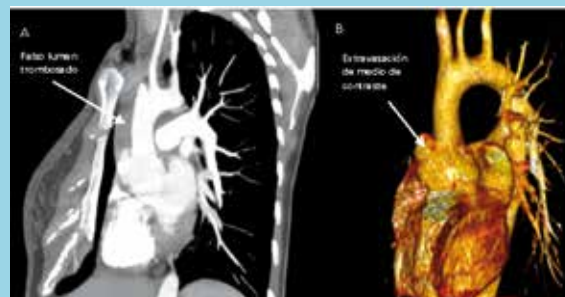
Fig 2: Ecocardiograma Transesofágico pre-operatorio que muestra dilatación de la aorta ascendente y flap de disección aórtica que nace a 1 cm. del plano valvular.



moderado, por lo que se interviene de urgencia. La cirugía confirma los hallazgos pre-operatorios, con una aorta ascendente dilatada, con signos de disección aguda y dos sitios de rotura intimal a nivel del seno no coronario. El falso lumen estaba trombosado y la válvula aórtica presentaba 3 velos normales con buena movilidad que no logran coaptar por la dilatación del anillo.

Caso 2: Mujer de 22 años, con claros estigmas de síndrome de Marfan (55 kg. de peso; 1,93 mt. de altura; extremidades largas y delgadas; pectus excavatum; aracnodactilia; defectos oculares; cara estrecha y delgada). Consulta por un episodio autolimitado de dolor torácico que había presentado 7 días antes. Se estudia ambulatoriamente con angioTAC de tórax que demuestra una disección aórtica tipo A con trombosis parcial del falso lumen (Figura 3). Se hospitaliza y completa estudio con ecocardiograma de superficie que demuestra una aorta

Fig 3: : AngioTAC. A: corte coronal que muestra dilatación de los senos de valsalva con extravasación del medio de contraste a ese nivel y falso lumen trombosado. B: reconstrucción anatómica que muestra sitio rotura intimal.





ascendente de 40 mm de diámetro y dilatación de la raíz aórtica comprometiendo los senos de Valsalva y la unión sinotubular. A partir de la unión sinotubular se observa la rotura intimal con falso lumen parcialmente trombosado. El arco y la aorta descendente son normales. En el intra-operatorio se encuentra derrame pericárdico hemático moderado y la aorta ascendente dilatada con signos de disección aguda. La rotura intimal se iniciaba en el seno coronario derecho, comprometiendo el borde superior del ostium de la coronaria derecha. La válvula aórtica tenía 3 velos normales con buena movilidad. El falso lumen estaba trombosado y el arco y aorta distal no estaban comprometidos.

Caso 3: Mujer de 22 años, con síndrome de Marfan, dilatación de la aorta ascendente e insuficiencia aórtica leve. Se pierde de control y cuatro años más tarde presenta dolor torácico intenso en el curso de embarazo de 29 semanas de gestación. Consulta en otro hospital donde se realiza angioTAC de tórax que muestra una Disección Aguda Tipo A. Un ecocardiograma de superficie confirma la existencia de la disección aórtica con insuficiencia valvular aórtica al menos moderada. La rotura intimal se inicia cerca del anillo aórtico (Figura 4). Se confirma la viabilidad de embarazo y se inicia

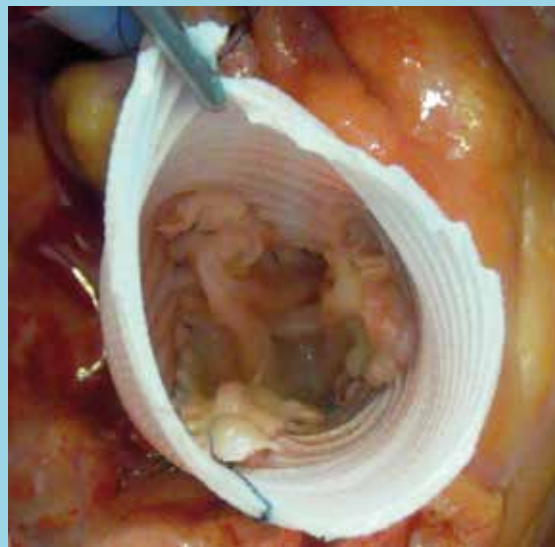
maduración fetal para ser trasladada a centro de mayor complejidad. A su ingreso es evaluada por equipo multidisciplinario (cardiólogos, cirujanos cardíacos, anestesiólogos, obstetras y neonatólogos), decidiéndose realizar primero parto por cesárea e inmediatamente después el reemplazo de aorta ascendente. El recién nacido, de sexo femenino, pesó 1.200 grs., no presentaba malformaciones evidentes y no necesitó ventilación mecánica. La madre tenía un derrame pericárdico moderado y una aorta ascendente dilatada con signos de disección aguda con una rotura intimal que se iniciaba en el seno coronario derecho. El falso lumen estaba permeable y se extendía hasta más allá del arco y de la aorta descendente. La válvula aórtica tenía 3 velos, con leve engrosamiento del borde libre, pero buena movilidad, y su anillo estaba dilatado impidiendo la coaptación de los velos.

Técnica quirúrgica: las 3 pacientes fueron intervenidas bajo anestesia general, monitoreo estándar para cirugía cardíaca y transductor trans-esofágico para ecocardiograma intra-operatorio.

La operación se inicia asegurando el acceso arterial de la circulación extracorpórea para lo cual se sutura un tubo de dacrón de 8 mm de diámetro en la arteria axilar derecha¹². Luego, mediante esternotomía media vertical, se accede al corazón y bajo heparinización sistémica se inicia la circulación extracorpórea obteniendo el retorno venoso con una cánula de doble estadio introducida en la orejuela derecha. A continuación, se coloca una cánula en el seno coronario para detener la actividad cardíaca con cardioplegia cristalinoide fría retrógrada. En circulación extracorpórea se inicia hipotermia hasta alcanzar los 25°C rectal. En el intertanto se drena el ventrículo izquierdo a través de una cánula colocada en la vena pulmonar superior derecha para evitar su distensión. Luego, se rodea la arteria innominada y la carótida izquierda que serán pinzadas más tarde.

Alcanzados los 25°C, se detiene la circulación sistémica y se ocluyen por separado el tronco innominado y arteria carótida izquierda. Se reinicia el flujo a través de la arteria axilar para mantener perfusión cerebral anterógrada selectiva a 10-15 ml/kg/minuto. Simultáneamente, se administra cardioplegia cristalinoide fría (10 cc/kg de peso) a través del seno coronario, repitiéndola

Fig 4: Prueba de flotación con solución fisiológica para evaluar la coaptación de velos aórticos una vez realizado el reemplante de la válvula.





cada 20 minutos. La aorta ascendente es trans-sectada en su parte media para visualizar la rotura intimal y su extensión. Se reseca el tejido comprometido y se mide el diámetro de la aorta distal para elegir el tamaño del tubo de dacrón. Se sutura éste a la aorta distal con polipropileno 4-0 (en estos casos no se utilizaron bandas de teflón para reforzar la pared de la aorta). Se retiran los “clamps” de los troncos supra-aórticos y se reinicia la perfusión arterial y el calentamiento sistémico hasta 30°C, luego de pinzar el tubo protésico (“neo aorta distal”).

Se continúa con el reimplante de la válvula aórtica y de los ostia coronarios en otro segmento de tubo de dacrón. Para esto, se reseca el remanente de aorta, incluyendo los senos de valsalva dejando un borde de 2 a 3 mm para realizar la segunda línea de sutura del reimplante valvular. Luego se disecan los ostia coronarios y el trayecto inicial de las coronarias lo suficiente para facilitar su anastomosis al tubo de dacrón. Una vez aislada la válvula aórtica se colocan puntos de polipropileno 4-0 en las 3 comisuras apoyados en trocitos de dacrón que al ser traccionados hacia arriba permitirán evaluar la coaptación de los velos. A continuación, se colocan puntos separados de poliéster 2-0 apoyados en teflón por debajo de la válvula aórtica, en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, desde dentro hacia afuera. Estos puntos reducirán la dilatación anular y se pasarán en el borde del tubo de dacrón elegido. Los puntos de polipropileno colocados en el vértice de las comisuras se introducen en el tubo de dacrón antes de anudar los puntos de poliéster. Una vez anudados los puntos infra-anulares, las comisuras son fijadas en el tubo de dacrón con los 3 puntos de polipropileno, teniendo cuidado de observar la correcta orientación y posición en el tubo para la coaptación de los velos. Con los puntos de polipropileno de las comisuras se realiza la segunda línea de sutura entre el tubo de dacrón y el borde de la aorta residual¹⁸⁻¹³. Se revisa la coaptación de los velos con prueba de flotación con solución fisiológica (Figura 414). Se realizan los orificios en el tubo de dacrón para anastomosar los ostia coronarios con polipropileno 6-0. Luego, se completa el calentamiento sistémico hasta

obtener 37°C. Finalmente, se adecua el largo de los dos segmentos de tubo de dacrón que se suturan con polipropileno 4-0 y se realizan maniobras de extracción de aire de las cavidades izquierdas y retiro del clamp de la neo-aorta.

A través de un ecocardiograma trans-esofágico se evalúa la continencia de la válvula aórtica. Si ésta es satisfactoria se retira el apoyo de la circulación extracorpórea y las cánulas, completando el procedimiento con la colocación de dos electrodos de marcapaso transitorios en el ventrículo derecho y dos en la aurícula derecha. Se revierte el efecto de la heparina con protamina y se cierra del tórax.

Resultados: El ecocardiograma intraoperatorio, después del reimplante de la válvula aórtica, en los casos 1 y 2 informó ausencia de insuficiencia aórtica. En la tercera paciente se informa insuficiencia leve a moderada. En este caso, considerando que la paciente mantenía una buena hemodinamia a pesar de la insuficiencia residual, el tiempo transcurrido, y a que esta paciente había sido sometida a una cesárea horas antes, se decide no intentar una nueva reparación ya que probablemente finalizaría con un reemplazo valvular. Por lo tanto, se decide mantener la válvula nativa con el mismo grado de insuficiencia que tenía en el preoperatorio. La mujer del caso 1, evoluciona en post operatorio con bajo débito cardiaco que se revierte con drogas vaso activas intravenosas y luego con vasodilatadores orales. La paciente del caso 2, evoluciona sin complicaciones, siendo dada de alta al 6° día de operada. En el caso 3, fue necesario implantar un marcapaso endocavitario definitivo auriculoventricular a los 10 días de la intervención por bloqueo AV completo.

En el post-operatorio las pacientes fueron controladas a los 3, 9 y 10 meses, encontrándose en capacidad funcional normal las pacientes 1 y 2. En el caso 3 la capacidad funcional era II. En esta última, un ecocardiograma de superficie demuestra persistencia de insuficiencia aórtica moderada.

Discusión: La disección aortica aguda de la aorta



ascendente debe ser tratada como urgencia quirúrgica ya que los pacientes tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones que ponen en riesgo su vida. El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo tratar o prevenir las complicaciones letales tales como rotura aórtica, isquemia cerebral, isquemia visceral, taponamiento cardíaco o falla circulatoria por insuficiencia aórtica. La técnica de reimplante de la válvula aórtica, desarrollada por David, ha demostrado excelentes resultados, ya sea en el manejo de aneurismas no complicados o en disecciones agudas de la aorta ascendente con insuficiencia aórtica severa¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. De 167 pacientes intervenidos entre 1988 y 2005, 14% presentaban disección de la aorta y 38% tenían Síndrome de Marfan. En seguimiento del 100% (promedio de $5,1 \pm 3,8$ años) reporta una supervivencia a 10 años de $92 \pm 3\%$ con sobrevida libre de insuficiencia aórtica moderada o severa a 10 años de $94 \pm 4\%$. Al término del seguimiento más del 90% de los pacientes se encontraban en CF I y 10% en CF II (NYHA)¹⁵. Esta técnica está incorporada en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Cardiología, donde la preservación de la válvula y remodelación de la raíz aórtica en pacientes con Síndrome de Marfan

como indicación IIa, con nivel de evidencia C¹⁸.

Este procedimiento es técnicamente complejo pero reproducible y se propone como una muy buena alternativa, especialmente en pacientes con Síndrome de Marfan, pacientes mayores o con contraindicación de uso de anticoagulantes orales¹⁹⁻²⁰. Si se puede evitar el reemplazo de la válvula aórtica con una prótesis mecánica (operación de Bentall) o con una prótesis biológica (Bio-Bentall) se evitan los riesgos del uso de tratamiento anticoagulante o de una reoperación por disfunción de la prótesis en pacientes menores de 70 años. Creemos que debe ser considerada por los distintos grupos de cirugía cardíaca nacional.

Conclusión: El reimplante de la válvula aórtica, propuesta por David, para preservar la válvula aórtica es un procedimiento eficaz y reproducible. En los casos descritos, al ser utilizada en disección aguda de la aorta ascendente, se asocia a complicaciones inmediatas y evolución clínica en el corto plazo aceptables. Un seguimiento periódico ayudará a determinar su durabilidad y la sobrevida libre de re-operaciones en pacientes seleccionados.



Referencias:

1. HAGAN PG, NIENABER CA, ISSELBACHER EM, BRUCKMAN D, KARAVITE DJ, RUSSMAN PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). New Insights into an Old Disease. *JAMA* 2000; 283:897-903.
2. LINDSAY J JR, HURST JW. Clinical Features and Prognosis in Dissecting Aneurysm of the Aorta. *Circulation* 1967; 35:880-888.
3. BENTALL H, DE BONO A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968; 23:338-339.
4. MORÁN S, IRARRÁZAVAL MJ, NAVARRO M, MARCHANT E, CRUZ F, MATURANA G, et al. Reemplazo de la aorta ascendente y válvula aórtica con reimplante de las arterias coronarias. *Rev. Chil. Cirugía* 1986; 38:183-187.
5. UEDA Y, FUJII Y, KUWANO H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57:488-513.
6. GODA M, IMOTO K, SUZUKI S, UCHIDA K, YANAGI H, YASUDA S, et al. Risk Analysis for Hospital Mortality in Patients With Acute Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:1246-1250.
7. KIRSCH ME, OOKA T, ZANNIS K, DEUX JF, LOISANCE DY. Bioprosthetic replacement of the ascending thoracic aorta: what are the opinions? *Eur J Cardiothoracic Surg* 2009; 35:77-82.
8. DAVID TE, FEINDEL CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1992; 103:617-22.
9. DAVID TE, FEINDEL CM, BOS J. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1995; 109:345-52.
10. YACCOUB MH, GEHLE P, CHANDRASEKARAN V, BIRKS EJ, CHILDA, RADLEY-SMITH R. Late Results of a Valve-preserving Operation in Patients with Aneurysm of the Ascending Aorta and Root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1080-90.
11. DAVID TE. Aortic valve sparing for Aortic Root Aneurysm in patients with Marfan Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:461-3.
12. ZALAQUETT R, BAHAMONDES JC, MERTENS R, MORÁN S, IRARRÁZAVAL MJ, BECKER P, et al. Axillary artery cannulation for extracorporeal circulation. *Rev Med Chil* 2003; 131:390-6.
13. SUNDT TM. Valve-Sparing Aortic Root Reconstruction. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 10:272-285.
14. CAMERON D, VRICELLA L. Valve-Sparing Aortic Root Replacement with the Valsalva Graft. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 10:259-271.
15. DAVID TE, FEINDEL CM, WEBB GD, COLMAN JM, ARMSTRONG S, MAGANTI M. Aortic valve preservation in patients with aortic root aneurysm: results of the reimplantation technique. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S732-5.
16. DAVID TE, MAGANTI M, ARMSTRONG S. Aortic root aneurysm: principles of repair and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:S14-9.
17. FORTEZA A, CORTINA JM, SÁNCHEZ V, CENTENO J, LÓPEZ MJ, PÉREZ DE LA SOTA E, et al. Aortic Valve Preservation in Marfan syndrome. Initial Experience. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:471-5.
18. HIRATZKA LF, BAKRIS GL, BECKMAN JA, BERSIN RM, CARR VF, CASEY DE, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation* 2010; 121:e266-e369.
19. FEINDEL CM, DAVID TE. Aortic valve sparing operations: basic concepts. *Int J Cardiol* 2004; 97:61-66.
20. MILLER DC. Valve-Sparing Aortic Root Replacement: Current State of the Art and Where Are We Headed? *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S736-9.



Síndrome de Tako-Tsubo apical y medio-ventricular: reporte de 2 casos y revisión de la literatura

Claudio Pacheco^{1,2,3}, Gonzalo Ramírez^{3, a}, Patricio Maragaño^{1,2}.

1. Unidad de Angiografía, Hospital Regional de Talca

2. Unidad de Cardiología, Hospital Regional de Talca

3. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule

a. Estudiante de Medicina, Universidad Católica del Maule

Recibido el 23 de agosto 2012 / Aceptado el 5 de octubre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 257 - 262

Resumen

El síndrome de Tako-Tsubo se caracteriza por una hipocinesia o acinesia apical transitoria del ventrículo izquierdo que genera en telesístole un abombamiento apical extenso, observándose en la ventriculografía de forma similar a las vasijas utilizadas en Japón para capturar pulpos.

Presentamos dos casos de pacientes con diferentes variedades de Tako-Tsubo, apical y medio-ventricular. Posteriormente, revisamos la fisiopatología y tendencias actuales de diagnóstico y tratamiento.

El síndrome de Tako-Tsubo es un cuadro poco común afectando principalmente a mujeres posmenopáusicas en un rango de edad de 62 a 75 años, sin factores de riesgo cardiovasculares y precedido por un evento estresante en la mayoría de los casos. La causa es desconocida; sin embargo, se han propuesto varios meca-

nismos fisiopatológicos que explicarían el origen de la enfermedad: Alta concentración de catecolaminas circulantes y su relación anatómica con el ventrículo izquierdo, espasmo microvascular, desorden en el metabolismo de ácidos grasos, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y el rol hormonal del estrógeno.

La prevalencia es desconocida debido a que es una condición subdiagnosticada. Las manifestaciones clínicas del Tako-Tsubo son indistinguibles de un SCA, siendo la presentación más común dolor torácico y disnea asociado a cambios sugerentes de isquemia en el ECG y con una ligera elevación de los biomarcadores cardíacos.

El pronóstico en general es excelente con resolución de las anomalías ventriculares en días a semanas, bajas complicaciones y una recurrencia despreciable.

Correspondencia:

Gonzalo Ramírez Guerrero

Facultad de Medicina – Universidad Católica del Maule

Calle 8 Norte, #250

Talca, CHILE

Número: 8174 6173 – 71- 682869

ramirezguerrero.g@gmail.com



Apical and mid-ventricular Tako-Tsubo syndrome: report of 2 cases and review of literature

Tako-Tsubo syndrome is characterized by transient apical hypokinesis or akinetic left ventricle, generating in telesystole a large apical ballooning observed on ventriculography similar to the vessels used in Japan to capture octopus.

We present two cases of patients with different varieties of Tako-Tsubo, apical and mid-ventricular. Then we review the pathophysiology and current trends in diagnosis and treatment

Tako-Tsubo syndrome is a rare disease affecting mainly postmenopausal women ranging the ages from 62 to 75 years, without cardiovascular risk factors and preceded by a stressful event in most cases. The cause is unknown; however, several pathophysiological events have been proposed to explain the origin of the disease: High concentration of circula-

ting catecholamines and their anatomic relationship with the left ventricle, microvascular spasm, fatty acid metabolic disorders, obstruction of LV outflow tract and the role of estrogen hormone.

Its prevalence is unclear because is an underdiagnosed condition. Clinical manifestation of Tako-Tsubo are indistinguishable from an ACS, being the most common presentation chest pain and dyspnea associated with ECG changes suggestive of ischemia and a slight elevation of cardiac biomarkers.

The prognosis is generally excellent with resolution of ventricular abnormalities within days to few weeks, low complications and negligible recurrence.

Keywords: Tako-Tsubo Syndrome; Stress-induced cardiomyopathy; Left ventricular apical ballooning syndrome

Introducción: El síndrome de Tako-Tsubo descrito por Sato el año 1990 se caracteriza por una hipocinesia o acinesia apical transitoria del ventrículo izquierdo que genera en telesístole un abombamiento apical extenso, observándose en la ventriculografía de forma similar a las vasijas utilizadas en Japón para capturar pulpos¹. Nombres alternativos son: balonamiento apical del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía inducida por estrés.

Es un cuadro poco común afectando principalmente a mujeres posmenopáusicas en un rango de edad de 62 a 75 años, sin factores de riesgo cardiovascular y precedido por un evento estresante en la mayoría de los casos. La causa es desconocida, sin embargo, varios eventos fisiopatológicos se han propuesto para explicar el origen del cuadro^{2,3}. Su prevalencia no es clara debido a

que se considera una patología subdiagnosticada aunque varias publicaciones han reportado una frecuencia estimada de alrededor de 1 – 2% de los pacientes que se presentan como síndrome coronario agudo (SCA), valor que está aumentando constantemente^{4,5}.

La manifestación clínica del Tako-Tsubo es indistinguible de un SCA, siendo su presentación más común, dolor torácico y disnea asociada a alteraciones en el ECG sugerentes a isquemia y con elevación de enzimas de daño miocárdico desproporcionadamente menor a lo esperado por la extensa acinesia anterior. No obstante, presentaciones clínicas más severas también han sido descritas, particularmente shock cardiogénico en un 15% y fibrilación ventricular en un 9%, pero a diferencia de estas presentaciones, el síndrome de Tako-Tsubo es considerado de buen pronóstico con resolución de



las anomalías ventriculares en pocos días a semanas, bajas complicaciones y recurrencia despreciable⁶.

Basado en la localización anatómica, existen 4 tipos de Tako-Tsubo. El balonamiento apical clásico, siendo el más reportado. El segundo es la forma reversa o invertida, con un ápex hiperdinámico y acinesia del segmento basal. El tercero se caracteriza por dis/hipocinesia medio ventricular. El cuarto involucra un segmento localizado de la pared, generalmente de la anterior⁷.

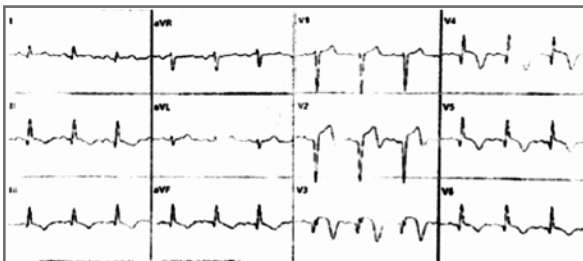
Se presentan dos casos clínicos de pacientes con variedades distintas del síndrome de Tako-Tsubo. Posteriormente, se revisará la fisiopatología y tendencias actuales de diagnóstico y tratamiento.

Caso Clínico 1:

Paciente de 63 años, sexo femenino, obesa con antecedentes de HTA y hábito tabáquico 3 por día.

Llega a urgencias por dolor torácico opresivo en hemitórax izquierdo, irradiado a ambos hombros de 11 horas de evolución y síntomas neurovegetativos. Al examen físico se encuentra una paciente vigil, orientada y bien perfundida, con P/A 193/104, FC 75, saturando 98%, yugulares planas, con examen cardiopulmonar normal clasificándose en Killip I. Se documenta en el ECG un SDST en derivaciones V2-V6 con T (-) simétricas de V3 a V6 y enzimas cardíacas negativas (Fig.1). Se decide manejo con trombolisis con SK que no muestra parámetros de perfusión.

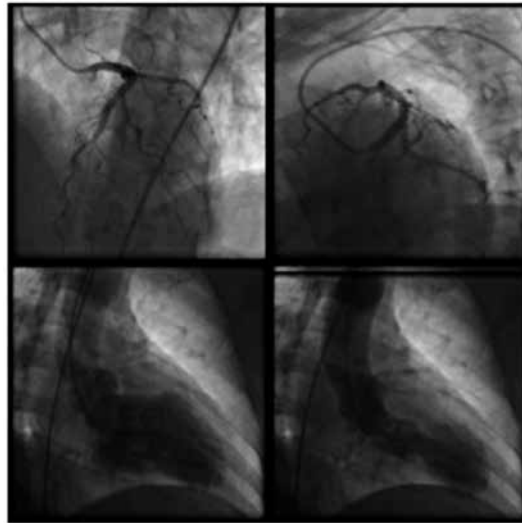
Fig 1:



Se mantiene estable y se solicita coronariografía la cual muestra arterias coronarias normales y ventrículo izquierdo con balonamiento apical. Se interpreta el cuadro como Síndrome de Tako-Tsubo (Fig. 2).

Evolucionó favorablemente con ecocardiografía realizada, posteriormente sin anomalías.

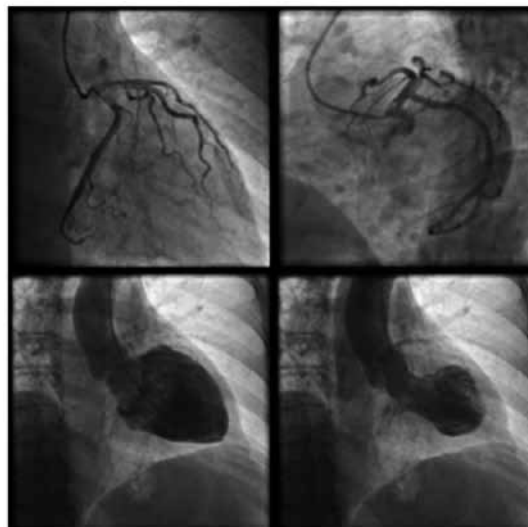
Fig 2:



Caso Clínico 2:

Paciente de 66 años, sin antecedentes mórbidos, consulta en urgencias por dolor torácico opresivo irradiado a zona interescapular junto a síntomas neurovegetativos. Al examen físico vigil, orientada, bien perfundida, P/A 120/80, FC 100 y examen cardiopulmonar normal. ECG sin alteraciones y con leve elevación de enzimas cardíacas. Se maneja como SCA SSDST y posteriormente se estudia con coronariografía la cual revela arterias coronarias sin lesiones e hipocinesia medioventricular (Fig. 3).

Fig 3:





Evoluciona en buenas condiciones, asintomática. Dos días después se estudia con ecocardiografía que no muestra alteración.

Discusión

El síndrome de Tako-Tsubo es una condición heterogénea y de fisiopatología pobremente entendida. Son varios los mecanismos que se proponen y brevemente se revisarán.

Durante la fase aguda del síndrome, se presenta una alta concentración de catecolaminas circulantes, teniendo una relación causal al vincularse con el antecedente de un episodio estresante emocional o físico. Esta elevación se mantiene notablemente durante varias semanas y es intensa en el seno coronario, siendo consistente con una liberación excesiva de catecolaminas por el mismo corazón^{8,9}.

Esta elevación de catecolaminas encuentra un sustrato anatómico funcional debido a que el ápex del ventrículo izquierdo es altamente trabeculado, aumentando la superficie de exposición a catecolaminas circulantes, causando disfunción endotelial a niveles elevados^{10,11}. Junto a esto, la mayor concentración apical de receptores β , a diferencia del miocardio basal, podría estar implicado en que el ápex tenga mayor sensibilidad a las catecolaminas circulantes¹².

Dentro de este mismo mecanismo se ha estudiado el espasmo microvascular debido al exceso de catecolaminas, el cual se basa en la demostración de reducción en parámetros que indican perfusión microvascular como TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) y en las imágenes de perfusión miocárdica. Junto a esto, se ha demostrado una disminución en el flujo coronario de reserva mediante Doppler de flujo intracoronario^{13,14}. Sin embargo, es difícil asegurar que este es un fenómeno de origen directo o secundario a una anomalía miocárdica primaria.

Algunos estudios han reportado que un espasmo transitorio de las coronarias generaría un miocardio aturdido¹⁵, esto no es muy aceptado debido a que la hipocinesia regional del VI no corresponde a la perfusión de una sola arteria coronaria.

En relación al miocardio aturdido, este se asocia a discapacidad local del metabolismo de ácidos grasos debido a una reducción en la actividad anaeróbica de β -oxidación en la mitocondria del miocito. Estudios con SPECT demostraron que el metabolismo de los ácidos grasos en el miocardio estaba severamente más alterado en la región acinética apical durante la fase

aguda, incluso más alterada que la perfusión miocárdica¹⁵.

Se ha visto que una obstrucción del tracto del flujo de salida del VI por un engrosamiento localizado a nivel del septo ventricular, podría ser un factor importante en el desarrollo de este síndrome, el cual en presencia de exceso de catecolaminas podría conducir al desarrollo de una severa obstrucción de la cavidad ventricular transitoria, resultando en isquemia subendocárdica no relacionada a un territorio coronario específico^{2,16}.

La mayoría de casos está remitida por mujeres postmenopáusicas, por lo que es lógico pensar un rol hormonal como un factor responsable. La evidencia conduce a que las mujeres perderían los efectos protectores estrógenicos de atenuar la disfunción VI causada por estrés¹² a nivel coronario, inhibiendo la activación de sistema nervioso simpático, y a nivel de respuesta microcirculatoria al inducir la producción de eNOS, generando un ambiente de respuesta exagerada a catecolaminas¹⁷.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha ya que el 60% se presenta con una leve elevación del segmento ST en el ECG, generalmente en las derivadas precordiales, sin embargo, este puede ser normal o mostrar anomalías no específicas de la onda T¹⁸. Ocasionalmente pueden generarse Q patológicas y no es infrecuente una prolongación del intervalo QT.

La mayoría presenta una discreta elevación de biomarcadores cardíacos². La ecografía no tiene un rol importante en la fase aguda, ya que el diagnóstico es realizado en el laboratorio de cateterización cardíaca, sin embargo, puede detectar anomalía del movimiento regional de la pared ventricular que excede el área asignada a una arteria coronaria^{2,18}.

La coronariografía no presenta lesiones obstructivas, y la ventriculografía muestra las anomalías ventriculares características del síndrome con balonamiento apical e hipercontractilidad del segmento basal.

Criterios de Clínica Mayo

- 1) Hipokinesia, akinesia o discinesia transitoria del segmento medio del VI con o sin participación apical. La alteración se extienda a más de una distribución vascular epicárdica.
- 2) Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de ruptura de placa aguda.
- 3) Nueva alteración en ECG: elevación de segmento ST y/o onda T (-) o troponinas cardíacas elevadas.
- 4) Ausencia de: Trauma cefálico reciente significativo; Hemorragia Intracranial; Feocromocitoma; Miocarditis; Cardiomiopatía Hipertrófica.



La Clínica Mayo propuso 4 criterios para diagnosticarlo (Tab 1), los cuales deben presentarse todos, sin embargo, la ausencia de enfermedad coronaria y las anomalías regionales del movimiento ventricular características probablemente conducen a un diagnóstico certero¹⁸.

No hay un tratamiento establecido para estos pacientes, pero se sugiere que inicialmente sean evaluados y tratados como un SCA. El manejo agudo específico del Tako-Tsubo incluye el uso de β -bloqueadores, IECA, aspirina y diuréticos^{5, 19}. Cuando el cuadro se asocia a hipotensión, es importante descartar una obstrucción del flujo de salida del VI con una ecocardiografía, ya que el manejo de esta situación particular es con β -bloqueadores, que podrían reducir la hipercontractilidad de la base del VI, o con Fenilefrina, que podría aumen-

tar la postcarga y así el tamaño de la cavidad ventricular. Fármacos inótrópicos positivos están contraindicados en esta situación¹⁷. Posteriormente, los β bloqueadores y los IECA son continuados de forma indefinida para disminuir la recurrencia, la cual ocurre en un 2,7-8%^{2, 20}. Una indicación importante es la anticoagulación a corto plazo con heparina de bajo peso molecular para prevenir la formación de trombos murales, suspendiéndola después de la restitución de la función contráctil y no es necesaria la utilización de cumarínicos¹⁹.

Los resultados a corto plazo del Síndrome de Tako-Tsubo en todos sus tipos muestran una resolución completa en la mayoría, sin embargo, aun faltan estudios para definir el pronóstico a largo plazo de estos pacientes y entender mejor la fisiopatología y etiología de esta cardiomiopatía transitoria.



Referencias

- 1.- DOTE K, SATO H, TATEISHI H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasm: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21:203-12.
- 2.- NEF H, MOLLMANN H, ELSASSER A. TAKO-TSUBO cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart* 2007; 93: 1309-1315.
- 3.- Sealove B, Tiyyagura S, Fuster V. Takotsubo Cardiomyopathy. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1904-8
- 4.- GIANNI M, DENTALI F, GRANDI AM, SUMNER G, HIRALAL R, LONN E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1523-9.
- 5.- TARKIN J, KHETYAR M, KASKI J. Management of Tako-tsubo Syndrome. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 71-77.
- 6.- TSUCHIHASHI K, UESHIMA K, UCHIDA T, OH-MURA N, KIMURA K, OWA M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:11-8
- 7.- RAMARAJ R, REZA M. Reverse or inverted Takotsubo cardiomyopathy (reverse left ventricular apical ballooning syndrome) presents at a younger age compared with the mid or apical variant and is always associated with triggering stress. *Congest Heart Fail*. 2010; 16: 284-6
- 8.- WITTSTEIN IS, THIEMANN DR, LIMA JA, BAUGHMAN KL, SCHULMAN SP, GERSTENBLITH G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
- 9.- KUME T, KAWAMOTO T, OKURA H, TOYOTA E, NEISHI Y, WATANABE N, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2008; 72: 106-8.
- 10.- BIELECKA-DABROWA A, MIKHAILIDIS DP, HANNAM S, RYSZ J, MICHALSKA M, AKASHI YJ, et al. Takotsubo-cardiomyopathy-the current state of knowledge. *Int J Cardiol* 2010; 142: 120-5.
- 11.- MEULEMANS AL, ANDRIES LJ, BRUTSAERT DL. Endocardial endothelium mediates positive inotropic response to alpha 1-adrenoceptor agonist in mammalian heart. *J Mol Cell Cardiol*. 199; 22:667-85.
- 12.- MORI H, ISHIKAWA S, KOJIMA S, HAYASHI J, WATANABE Y, HOFFMAN JI, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res*. 1993; 27: 192 – 98.
- 13.- ZEB M, SAMBU N, SCOTT P, CURZEN N. Takotsubo cardiomyopathy: a diagnostic challenge. *Postgrad Med J* 2011; 87: 51-59.
- 14.- AKO J, TAKENAKA K, UNO K, NAKAMURA F, SHOJI T, IJIMA K, et al, et al. Reversible left ventricular systolic dysfunction-reversibility of coronary microvascular abnormality. *Jpn Heart J*. 2001; 42:355-63.
- 15.- KURISU S, INOUE I, KAWAGOE T, ISHIHARA M, SHIMATANI Y, NISHIOKA K, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:743-8
- 16.- MERLI E, SUTCLIFFE S, GORI M, SUTHERLAND GG. TAKO-TSUBO cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 53-61.
- 17.- UEYAMA T. Emotional stress-induced tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Ann NY Acad Sci* 204; 1018:437-44
- 18.- PRASAD A. Apical ballooning syndrome: An important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115:56-59
- 19.- BYBEE KA, KARA T, PRASAD A, LERMAN A, BARNES GW, WRIGHT RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:858-5
- 20.- DEC GW. Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. *Circulation* 2005;111:388-90



Trombosis “extremadamente” tardía de stent

Gastón Soto¹, Pablo Sepúlveda², Hernán Donoso^{2,3}, Ángel Puentes^{2,3}, Augusto Belle^{2,3}, Guillermo Albisú^{2,3}, Rubén Aguayo^{2,3}, Humberto Dighero^{2,3}.

(1)Becado Cardiología Intervencional y Cateterismo Cardiaco Universidad de Chile

(2)Sección de Hemodinamia – Hospital San Juan de Dios

(3)Universidad de Chile

Recibido el 5 de agosto 2012 / Aceptado el 18 de noviembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 263 - 266

Introducción

La angioplastia coronaria constituye actualmente el tratamiento recomendado en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST^{1,2}. A pesar de ello la angioplastia se encuentra frente a dos problemas relevantes: restenosis y trombosis. La primera ha sido considerada históricamente como el problema más importante en la Cardiología Intervencionista³, siendo la estrategia terapéutica que más ha incidido en su disminución (hasta un 6% en la actualidad) la utilización de stent medicados (Drug Eluting Stent – DES⁴

La trombosis de stent (TS) es un fenómeno menos frecuente que la restenosis (< 1%), pero dramático debido a su elevada mortalidad (20 – 40%) e infarto al miocardio (50 – 70%)^{5,6,7}. La fisiopatología de la TS es multifactorial; la literatura indica una serie de elementos que pueden actuar solos o en combinación, entre lo que encontramos factores relacionados con el procedimiento (incluidos aquellos originados en el stent) y otros producidos en el paciente^{8,9}

La clasificación de la trombosis de stent fue determinada por la ARC (Academic Research Consortium) en donde se destaca además de la “probabilidad” de su

presentación (definitiva – probable o posible), la relación temporal de la presentación a la implantación de stent. Esta la divide en precoz (menos de 30 días), temprana (entre 30 días y 1 año) y tardía (mayor a 1 año)¹⁰. La importancia de esta clasificación radica en que se puede establecer un vínculo entre la temporalidad de la presentación de la trombosis de stent y la fisiopatología de esta.¹¹

Las guías clínicas señalan que aquellos pacientes que reciben DES en su terapéutica deberían mantener la terapia antiplaquetaria dual por un mínimo de 12 meses¹². En los distintos subtipos de trombosis de stent (en relación a su presentación temporal) sea esta precoz, temprana o tardía, ésta última corresponde a la de menor frecuencia. Debido a lo anterior a continuación describimos el caso clínico de un paciente que presentó TS medicado que podríamos denominar “extremadamente” tardía (4 años post implante), cuya evolución fue favorable.

Caso clínico

Paciente de 56 años, con antecedentes de HTA 1º (tratamiento enalapril), DM tipo 2 no insulino dependiente (tratamiento metformina) y síndrome coronario

Correspondencia:

Dr. Gastón Soto Espinoza
Sección de Hemodinamia – Hospital San Juan de Dios
Huérfanos 3255 – Santiago
gastonsotoe@gmail.com



Figura 1. Coronariografía que concluye; ADA: vaso de buen desarrollo, flujo distal TIMI II. Presenta una placa proximal excéntrica, ¿Bicelada?, que disminuye su calibre en un 50%, inmediatamente después presenta otra lesión larga con imagen de trombo que compromete el origen de un ramo diagonal de pequeño calibre en un 90% (largo 21.7mm), resto del vaso sin estenosis. ACD: sin estenosis angiográficas da circulación colateral a izquierda. Resto de los vasos sin lesiones angiográficas.

agudo (prevención 2º con aspirina , atorvastatina , atenolol). Presenta consulta inicial en Unidad Coronaria (UCO) en Hospital San Juan de Dios (HSJD) en junio del 2007 por angina inestable. Se solicita estudio angiográfico (score TIMI 3, GRACE 47). (Fig1). Este concluye: lesión de 50% en segmento proximal de arteria descendente anterior (ADA) que continúa con imagen de trombo que compromete ramo diagonal. La arteria coronaria derecha (ACD) otorga circulación colateral a ADA (Clasificación

Rentrop – Arai I o o Elayda grupo I) .

Debido a lo anterior se decide angioplastia ad hoc de esta lesión con stent Firebird ® 3.5x33mm (Fig 2.) . Paciente continúa controles habituales en policlínico de Cardiología (a terapéutica farmacológica antes señalada se agrega clopidogrel por 1 año) .

En febrero 2011 consulta en atención primaria por SCA s/SDST anterior, nuevamente se solicita angiografía coronaria (Fig 3.) que concluye arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas.



Figura 2. Angioplastia de lesión con stent FIREBIRD ® 3.5x33. Flujo TIMI III post procedimiento.



Figura 3. Arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas. Stent a ADA sin restenosis.

Último ingreso en UCO de HSJD en octubre de 2011 por angina inestable de riesgo moderado (score TIMI 4), en esta oportunidad la angiografía coronaria (Fig 4.) concluye : stent en segmento proximal de ADA ocluido , este vaso se llena por colaterales heterocoronarias (Rentrop – Arai II). Resto de los vasos sin lesiones angiográficas significativas.

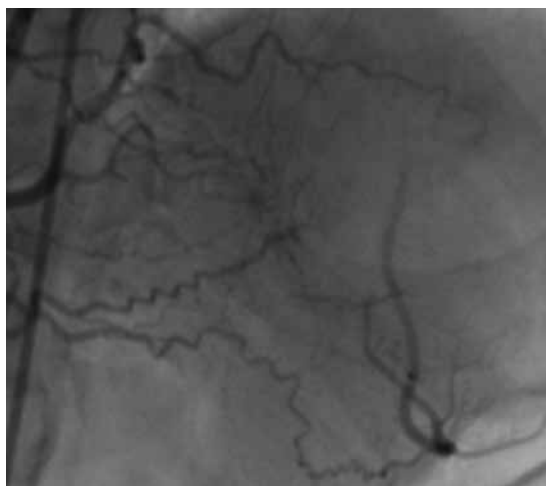
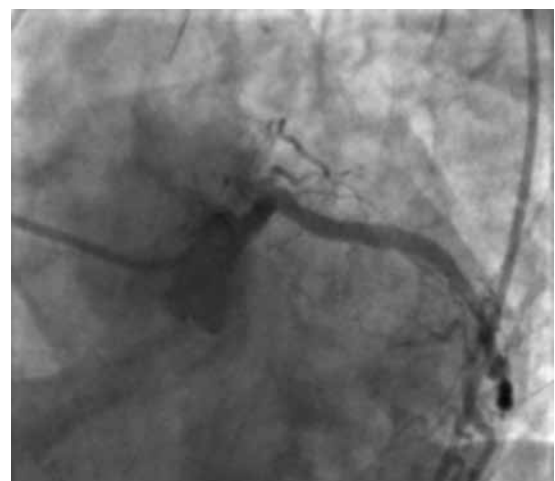


Figura 4. Coronariografía que concluye enfermedad coronaria severa de 1 vaso. Oclusión de stent a ADA sugerente de trombosis muy tardía de stent. Colaterales heterocoronarias a ADA.



La lesión previamente señalada es sugerente de trombosis muy tardía de stent .

Discusión

La trombosis de stent es un fenómeno de baja frecuencia (< 1%)(5), pero de elevada morbilidad (IAM 50-70% de los pacientes) y mortalidad (20-40%) (5).

La ARC (American Research Consortium) estableció las definiciones de TS (7) en relación a la posibilidad de presentar ésta (definitiva , probable y posible) y la temporalidad de ocurrencia (precoz , tardía o muy tardía)

Nuestro paciente cumple con dos criterios de esta clasificación. Primero es una TS definitiva (por la demostración angiográfica) y es muy tardía (ocurrió más de 1 año luego de su implantación el 2007).

La fisiopatología es múltiple. La TS precoz se relaciona a lesiones residuales que se trombosan, diseciones, estasis sanguíneo e infra expansión de stent¹³ A diferencia de ésta, la TS tardía y muy tardía se asocia a endotelización incompleta¹⁴ o la presencia de placas ateromatosas de aparición muy tardía en el stent ¹⁵

La ventaja de los stent liberadores de drogas (DES) en comparación con aquellos que no lo son (BMS: Bare Metal Stent) es la disminución de la reestenosis a menos de una 6% ³ . La desventaja es la necesidad de doble anti agregación por un período no inferior a 12 meses en el caso de los DES¹² el cual supone un riesgo aumentado de hemorragia en un grupo de pacientes determinados ¹².

Nuestro paciente nos parece importante reportar por dos razones: en primer lugar la forma TS que presentó es la más infrecuente (trombosis muy tardía), la



cual ocurrió 4 años post implante. En segundo lugar la forma de presentación fue rara (angina inestable) y el pronóstico favorable (recordemos mortalidad de 20-40%).

Al revisar la evidencia de la terapia antiplaquetaria dual en intervencionismo coronario nos indican que aquellos pacientes que utilizan stent liberadores de drogas (tanto en síndrome coronario agudo, como en aquellos que no lo presentan) el uso de este debe ser

por lo menos de 12 meses (como ocurrió en el paciente), la suspensión de ésta antes de este período puede ser muy arriesgado como lo señala la literatura^{16, 17, 18, 19}. Lo ocurrido con nuestro paciente es inusual (trombosis muy tardía), pero ¿Existe evidencia para mantener la doble antiagregación por un período mayor a 12 meses?. Las nuevas guías de intervencionismo coronario¹² señalan sólo esta indicación con nivel de evidencia C (recomendación de expertos) .



Bibliografía

1. KEELEY EC ,BOURAJA ,GRIBES CL . Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials . *Lancet* 2003 ;361:13-20.
2. GUARDA E, PRIETO JC , SANHUEZA P, DAUVERNE M, ASENJOR , CORBALAN R. Guías 2009 de la Sociedad Chilena de Cardiología para el tratamiento del Infarto Agudo al Miocardio con supradesnivel del ST . *Revista Chilena de Cardiología* 2009; 28: 229 – 230.
3. DANGAS G, BIMMER C, CAIXETAA, SANIDAS E, MINTZ G, MEHRAN R. In – stent restenosis in the drug – eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1897-1890.
4. STETTLER C, WANDEL S, ALLEMANN S. Outcomes associated with drug – eluting and bare –metal stents : a collacorative network meta – análisis . *Lancet* 2007; 370: 937-948.
5. HOLMES D, KERIAKEZ D, GARG S, SERRYUS P, DEHMER G, ELLIS S, et al . Stent thrombosis. 2010; 56: 1357- 1363.
6. IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E. Incidence , predictors , and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
7. CUTLIP DE, WINDECKER S, MEHRAN R, BOAM A, COHEN DJ, VAN ES GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51
8. MAURI L, HSIEH W, MASSARO J, HO KK, D'AGOSTINO R, CUTLIP D. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
9. SPAULDING C, DAEMEN J, BOERSMA E , CUTLIP D, SERRUY S P . A pooles analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents . *N Engl J Med* 2007;356:989-97.
10. CUTLIP C, WINDECKER S, MEHRAN R. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions . *Circulation* 2007;115:2344-51.
11. JONER M, FINN A; FARB A. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202 .
12. LEVINE GLENN N, BATES ERIC R, BLANKENSHIP JAMES C, BAILEY STEVEN R, BITTL JOHN A, CERCEK BOJAN, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. 2011;58:32-34.
13. FUJII K, CARLIER SG, MINTZ GS, YANG YM, MOUSSA I, WEISZ G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis ara related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:995-998 .
14. JONER M, FINN AV, FARB A, MONT EK, KOLODIE FD, LADICHE E, et al . Pathology of drug – eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:193-202.
15. TAKANO M, YAMAMOTO M, MIZUNO K. Two cases of coronary stent thrombosis very late after bare – metal stenting. *J Am Coll Cardiol Intv*.2009;2:1286-7.
16. MEHTA S, YUSUF S, PETERS R. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirina followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI – CURE study. *Lancet*.2001;358:527-33.
17. GRINES CL, BONOW RO, CASEY DE JR, GARDNER TJ, LOCKHART PB, MOLITERNO DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons , and AmericannDental Association , with representation from the American College of Physicians . *J Am Coll Cardiol*.2007;49:734-9 .
18. EISENSTEIN EL, ANSTROM KJ, KONG DF, SHAW LK, TUTTLE RH, MARK DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159-68.
19. BRAR SS, KIM J, BRAR SK, ZADEGAN R, REE M, LIU IL, et al. Long –term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*.2008;51:2220-7 .



Instrucciones a los autores

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

Artículos

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

Página de Título

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

Resumen

El resumen deberá ser presentado en página separada.

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

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

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

Introducción

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

Métodos

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

Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) deben respetar el anonimato de las personas involucradas en ellas.

Resultados

Presente los resultados de manera lógica, secuencial, contestando 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.

