



# Revista Chilena de Cardiología

## Investigación Clínica

- Bartolucci J et al. Trasplante de células progenitoras en cardiopatía dilatada.
- Méndez M et al. IAM en menores de 40 años
- Gómez MG et al. Compromiso cardíaco en enfermedad de Fabry
- Valdebenito M et al. Tratamiento endovascular de la coartación aórtica
- Maragaño P et al. Longitud del introductor en procedimientos transradiales
- Ferreiro M et al. Índices ecocardiográficos en Tetralogía de Fallot
- Barría A et al. Validación del test de troponinas

## Editorial

- Florenzano F. Implante de células progenitoras en cardiología

## Artículo de revisión

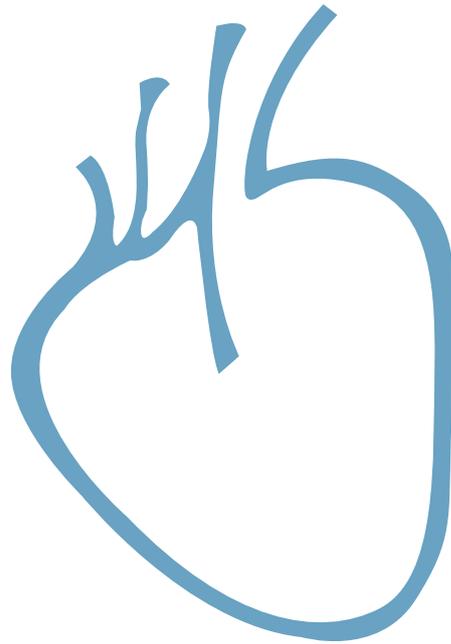
- Márquez JJ et al. Ejercicio en la insuficiencia cardíaca

## Caso clínico

- Aravena F et al. Masa cardíaca derecha



Sociedad Chilena de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular







## Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

### **Presidente**

Dra. Ivonne Aramburú M.

### **Vicepresidente**

Dr. Alejandro Martínez S.

### **Past Presidente**

Dr. José Luis Vukasovic R.

### **Directores**

Directores 2013- 2014

Dra. Margarita Véjar J.

Dra. Inés Barquín de la C.

Dr. Cristián Dauvergne M.

Dr. Mario Araya H.

Dr. Ismael Vergara S.

Directores 2012 -2013

Dr. Cristián Baeza P.

Dr. Rodrigo Ibañez A.

Dr. Marcelo Llancaqueo V.

Dr. Leonel López U.

Dra. Marianella Seguel R.

### **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 B.

##### **Filial Concepción**

Director: Dr. Alejandro Dapelo A.

##### **Filial Sur**

Director: Dr. Claudio Gamboa C.

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

**Editores Internacionales**

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

La Revista Chilena de Cardiología, fundada originalmente como Boletín de Cardiología por el Dr. Alexis Lama Toro, publica trabajos originales y artículos de revisión sobre temas de interés cardiológico, cardioquirúrgico y vascular. Los trabajos deben enviarse directamente solamente por vía electrónica a [revista.cardiologia@sochicar.cl](mailto:revista.cardiologia@sochicar.cl), respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos serán sometidos a arbitraje de expertos previamente a su publicación. La revista se reserva el derecho de rechazar o hacer correcciones de forma a los textos enviados. Esta revista puede leerse también en formato digital ingresando a [www.sochicar.cl](http://www.sochicar.cl) y [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl).

Producción Gráfica: taller700 / [patriciouribeb@taller700.cl](mailto:patriciouribeb@taller700.cl) / Impresión: R&R impresores



## Investigación Clínica

- 
- ***El trasplante intracoronario de células mononucleares de médula ósea se asocia a mejoría la función ventricular izquierda, en pacientes con cardiopatía dilatada de diferente etiología. Proyecto INNOVA Chile N°205-4350.*** 11  
*Jorge Bartolucci, Flavio Carrion, Rubén Lamich, Pablo Pedreros, Cristián Carvallo, Patricio Sanhueza, Ema Abarzua, Carlos Goset, Fernando Verdugo, Augusto Bellet, Arnoldo Aguirre, Carlos Romero, Hernán Donoso, Claudio Mosso, Manuel Delgado, Gloria Valdivia, Gloria Marín, Carolina Nazzal, Fernando Figueroa.*

---

  - ***Infarto Agudo al Miocardio en pacientes menores de 40 años. Características clínicas, angiográficas y alternativas terapéuticas.*** 21  
*Manuel Méndez, Gonzalo Martínez, Nicolás Veas, Osvaldo Pérez, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Karla Zuanic, Alejandro Martínez.*

---

  - ***Compromiso cardíaco en pacientes con enfermedad de Fabry*** 28  
*María Griselda Gómez, Carmen Varas, Miguel Morales, Fernando Bonacic, Mariela Álvarez, Ana Rojas.*

---

  - ***Tratamiento endovascular de la coartación aórtica nativa y recurrente en pacientes mayores de 4 años: Resultados y complicaciones.*** 34  
*Martín Valdebenito, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez, Nicolás Veas, Dante Lindefjeld, Francisco Garay, Felipe Heusser, Daniel Springmüller, Alejandro Fajuri, Alejandra Flores, Francisco Vergara.*

---

  - ***Impacto de la longitud del introductor en procedimientos coronarios transradiales: Estudio clínico randomizado analítico.*** 40  
*Patricio Maragaño, Claudio Pacheco, Gonzalo Ramírez, Cristina Cerro y Nicolás García.*



---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Estudio preliminar de índices ecocardiográficos que permitan optimizar la indicación de resonancia cardíaca en pacientes con Tetralogía de Fallot reparada.</b> 46</li></ul> <p><i>Myriam Ferreiro, Lida Toro, Marcelo Andia, Pamela Zelada, Alex Alcántara, María Elisa Castillo, Rosa Lagos, Sandra Bareño, Sergio Uribe.</i></p>
	<hr/> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Validación del test de troponinas en plasma a partir de una población sana. Una experiencia local.</b> 51</li></ul> <p><i>Alberto Barría, M. Jesús Vial, Ana Tong, Hernán Prat, René Asenjo.</i></p>
<b>Editorial</b>	<hr/> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Implante de células progenitoras en cardiología: su eficacia es aún incierta</b> 55</li></ul> <p><i>Fernando Florenzano U.</i></p>
<b>Artículo de revisión</b>	<hr/> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Beneficios del ejercicio en la insuficiencia cardíaca</b> 58</li></ul> <p><i>Jorge Márquez, Gustavo Suárez, Jhony Márquez.</i></p>
<b>Caso Clínico</b>	<hr/> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Masa cardíaca derecha, a propósito de un caso</b> 66</li></ul> <p><i>Florencia Aravena, Nikol Araya, Juan Morales, Jorge Carabantes, Patricio Sanhueza.</i></p>



## Clinical Research

- 
- ***Autologous bone marrow cell transplantation improves ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy of diverse etiologies. proyecto INNOVA Chile N°205-4350.*** 11  
*Jorge Bartolucci, Flavio Carrion, Rubén Lamich, Pablo Pedreros, Cristián Carvallo, Patricio Sanhueza, Ema Abarzua, Carlos Goset, Fernando Verdugo, Augusto Bellet, Arnoldo Aguirre, Carlos Romero, Hernán Donoso, Claudio Mosso, Manuel Delgado, Gloria Valdivia, Gloria Marín, Carolina Nazal, Fernando Figueroa.*

---

  - ***Acute myocardial infarction in patients under 40 years of age: clinical and angiographic characteristics; therapeutic options*** 21  
*Manuel Méndez, Gonzalo Martínez, Nicolás Veas, Osvaldo Pérez, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Karla Zuanic, Alejandro Martínez.*

---

  - ***Cardiac involvement in patients with Fabry's disease*** 28  
*María Griselda Gómez, Carmen Varas, Miguel Morales, Fernando Bonacic, Mariela Álvarez, Ana Rojas.*

---

  - ***Endovascular repair of native and recurrent aortic coarctation in patients older than 4 years of age*** 34  
*Martín Valdebenito, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez, Nicolás Veas, Dante Lindefjeld, Francisco Garay, Felipe Heusser, Daniel Springmüller, Alejandro Fajuri, Alejandra Flores, Francisco Vergara.*

---

  - ***Impact of introducer length in trans-radial coronary interventions: a clinical randomized study*** 40  
*Patricio Maragaño, Claudio Pacheco, Gonzalo Ramírez, Cristina Cerro y Nicolás García*

---

  - ***Echocardiographic indexes help predict the need for nuclear magnetic resonance evaluation of patients with repaired Tetralogy of Fallot*** 46  
*Myriam Ferreiro, Lida Toro, Marcelo Andia, Pamela Zelada, Alex Alcántara, María Elisa Castillo, Rosa Lagos, Sandra Bareño, Sergio Uribe.*



---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Validation of normal values for troponin I plasma levels in a chilean population</i> 51 <i>Alberto Barría, M. Jesús Vial, Ana Tong, Hernán Prat, René Asenjo.</i></li></ul>
<b>Editorial</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Stem cell implantation in cardiology: its efficacy remains uncertain</i> 55 <i>Fernando Florenzano U.</i></li></ul>
<b>Review article</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Beneficial effects of exercise in patients with heart failure</i> 58 <i>Jorge Márquez, Gustavo Suárez, Jhony Márquez.</i></li></ul>
<b>Case report</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Right ventricular intracardiac mass.</i> 66 <i>Florencia Aravena, Nikol Araya, Juan Morales, Jorge Carabantes, Patricio Sanhueza.</i></li></ul>

---

# Un cerebro sano, merece un corazón sano

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



**Nueva  
325 EC**







## El trasplante intracoronario de células mononucleares de médula ósea se asocia a mejoría la función ventricular izquierda, en pacientes con cardiopatía dilatada de diferente etiología. Proyecto INNOVA Chile N°205-4350.

Jorge Bartolucci<sup>1-2</sup>, Flavio Carrion<sup>1</sup>, Rubén Lamich<sup>2</sup>, Pablo Pedreros<sup>2</sup>, Cristián Carvallo<sup>2</sup>, Patricio Sanhueza<sup>3</sup>, Ema Abarzua<sup>2</sup>, Carlos Goset<sup>2</sup>, Fernando Verdugo<sup>1</sup>, Augusto Bellet<sup>2-5</sup>, Arnoldo Aguirre<sup>3</sup>, Carlos Romero<sup>1</sup>, Hernán Donoso<sup>4</sup>, Claudio Mosso<sup>1</sup>, Manuel Delgado<sup>2</sup>, Gloria Valdivia<sup>2</sup>, Gloria Marín<sup>2</sup>, Carolina Nazzari<sup>4</sup>, Fernando Figueroa<sup>1</sup>.

- 1 Universidad de Los Andes
- 2 Clínica Santa María,
- 3 Hospital San Juan de Dios,
- 4 Hospital Barros Luco Trudeau
- 5 SOCHICAR.

Recibido 31 de enero 2013 / Aceptado 1 de abril 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 11-20

**Introducción:** Estudios recientes indican que el trasplante intracoronario de células mononucleares de médula ósea (BMCs) autólogas, mejoran la fracción de eyección (FEVI) y otros marcadores clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC).

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y eficacia de la administración intracoronaria de BMCs autólogas, en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en fase dilatada, de diferente etiología y en óptimas condiciones de tratamiento médico.

**Método:** De 23 pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión, 12 fueron asignados a trasplante intracoronario de BMCs autólogas, recibiendo una dosis media de  $8.19 \pm 4.43 \times 10^6$  células CD34+ (Grupo trasplantado). Los pacientes restantes sólo recibieron terapia estándar (Grupo control). Todos los pacientes fueron evaluados mediante Electrocardiograma, Ecocardiografía, Holter ECG, RMN Cardíaca, Test de esfuerzo, Potenciales Ventriculares Tardíos, Variabilidad de Frecuencia Cardíaca y evaluación clínica a los 0, 3, 6 y 12 meses. La capacidad funcional (CF) fue evaluada clínicamente y por cuestionarios de calidad de vida. El

análisis estadístico fue realizado mediante Test Anova, y test de Bonferroni.

**Resultados:** El grupo trasplantado presentó un aumento significativo de la FEVI a los 6 meses ( $26.75 \pm 4.85$  vs  $37.82 \pm 6.97\%$ ,  $p=0.001$ ) mejoría que se mantuvo a los 12 meses ( $26.75 \pm 4.85$  vs  $37.27 \pm 7.51\%$ ,  $p=0.002$ ). Hubo una mejora significativa de la CF en el grupo trasplantado a los 6 y 12 meses ( $p<0.001$ ). No hubo cambios significativos en los volúmenes de ventrículo izquierdo, así como en las restantes variables estudiadas. En el grupo control no observamos cambios de estas variables. No hubo complicaciones en relación al trasplante de BMCs.

**Conclusión:** En pacientes con IC severa y baja FEVI, el trasplante intracoronario de células BMCs autólogas, se asoció a una mejoría significativa de la FEVI y la CF, a los 6 y 12 meses. Adicionalmente, no observamos complicaciones en relación con el procedimiento, lo que confirma la seguridad del trasplante intracoronario de BMCs.

**Palabras claves:** Trasplante de células de médula ósea, Función ventricular, Insuficiencia cardíaca.

**Correspondencia:**  
Dr. Jorge Bartolucci J.  
Clínica Santa María.  
jbartolucci@gmail.com



## Autologous bone marrow cell transplantation improves Ejection Fraction in Patients with Dilated Cardiomyopathy of Diverse etiologies. Proyecto INNOVA Chile N°205-4350.

**Background:** Recent studies indicate that intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells (BMCs) improves the ejection fraction (LVEF) and other clinical markers in patients with heart failure (HF).

**Aim:** To evaluate the safety and efficacy of intracoronary delivery of autologous BMCs in patients with HF in dilated phase under optimal medical treatment.

**Method:** Of 23 consecutive patients who met the inclusion criteria, 12 were assigned to autologous BMCs intracoronary transplantation, receiving a mean dose of  $8.19 \pm 4.43 \times 10^6$  CD34+ cells (BMCs group). The remaining patients received only standard therapy (control group). All patients were evaluated by Electrocardiogram, Echocardiography, Holter Monitoring, Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Stress Testing, Ventricular Late potentials, Heart Rate Variability, and regular clinical examination at baseline and at follow-up (3, 6 and 12 months). Repeated measures ANOVA and Bonferroni testing were used

for statistic analysis.

**Results:** The BMCs group presented a significant increase in EF at sixth months ( $26.75 \pm 4.85$  vs.  $37.82 \pm 6.97\%$ ,  $p=0.001$ ) and 12 months post-transplant ( $26.75 \pm 4.85$  vs.  $37.27 \pm 7.51\%$ ,  $p=0.002$ ). There was a significant improvement in functional (NYHA) in the transplanted group at 6 and 12 months ( $p<0.001$ ). There were no significant changes concerning left ventricular volumes, heart rate variability and exercise stress testing. We observed no improvement of these variables in the control group. There were no complications related to the BMCs transplant.

**Conclusions:** Intracoronary infusion of autologous BMCs, in addition to standard therapy, was associated with significant improvement of left ventricular function at 12 months in patients with HF. We observed no complications relative to the procedure.

**Keywords:** Bone marrow cell transplantation, Left ventricular function, Heart failure

### Introducción

Durante las dos últimas décadas, hemos sido testigos de la disminución de la mortalidad precoz en los pacientes post infarto agudo al miocardio (IAM). La situación ha sido diferente en los pacientes con cardiopatía coronaria crónica, observándose un incremento en las consultas médicas y hospitalizaciones debido a insuficiencia cardíaca (IC), como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda. Esto acontece a pesar del enorme desarrollo de la terapia farmacológica, la masificación de la angioplastia primaria y la incorporación de nuevos dispositivos. Este importante arsenal terapéutico disponible, no ha logrado revertir en su totalidad el daño miocárdico producto de la necrosis celular, la que conduce a la pérdida de la función contráctil, a una progresiva dilatación e IC<sup>1</sup>.

La situación antes planteada ha obligado a la búsqueda de enfoques terapéuticos adicionales, que permitan optimizar la inadecuada capacidad reparativa endógena del corazón, producto de la injuria por isquemia u otras causas, dirigiendo la mirada hacia la Medicina Regenerativa, utilizan-

do para ello células madre o progenitoras, que conduzcan a una verdadera reparación del daño miocardio y, tal vez, a su regeneración<sup>2,3</sup>. Durante los últimos años la mayor parte de las investigaciones de orden clínico, han utilizado con mayor frecuencia células madre autólogas<sup>4,5</sup> y ocasionalmente alogénicas<sup>6,7</sup>, de diferentes fuentes celulares, como mononucleares de médula ósea y sangre periférica, mioblastos de músculo esquelético y mesenquimales de médula ósea, siendo las vías de implantación también variadas (intracoronaria, transendocárdica, transpericárdica, endovenosa y pericárdica)<sup>2</sup>. Son numerosos los estudios experimentales<sup>8-14</sup> y clínicos<sup>15-22</sup> que han evaluado el tratamiento intracoronario con células madre alogénicas, con mayor frecuencia mononucleares de médula ósea (BMCs), en pacientes post infarto agudo al miocardio con posterioridad al uso de la angioplastia primaria y con menos frecuencia en la enfermedad coronaria crónica<sup>23-26</sup> y las miocardiopatías.<sup>27,28</sup> Las perspectivas son promisorias, documentando una mejoría de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) y de otros marcadores clínicos post implante. Estudios controlados recientes han



objetivado una disminución del potencial arritmogénico y reducción de la mortalidad alejada,<sup>21,25</sup> Dos metaanálisis recientes han sugerido que el tratamiento con BMCs en pacientes post IAM podría conducir en el largo plazo a una mejoría de la función ventricular izquierda, adicional a las terapias convencionales y la angioplastia primaria (Cochrane Library el 2012)<sup>4,5</sup>. Aunque ambos metaanálisis parecen ser optimistas en relación con la seguridad y eficacia de las células madre en el tratamiento del IAM, quedan muchas interrogantes por resolver. Sin embargo, los resultados documentados en dos publicaciones recientes incluidas en este análisis, son muy importantes, ya que evidencian una mejoría en la supervivencia (Grajek 2010, Assmus 2010).<sup>29,30</sup> Este hecho debe ser necesariamente confirmado en ensayos clínicos en fase tres. En el metaanálisis de la Universidad de Kansas se señaló adicionalmente una disminución en la mortalidad, la recurrencia de IAM y de la trombosis del stent<sup>5</sup>. En este momento hay alrededor de 33 estudios en marcha que podrán precisar con mayor certeza estos hallazgos.

### Objetivo del Estudio

Nuestro objetivo primario estuvo orientado a evaluar la seguridad del implante intracoronario de las células BMCs en un grupo de pacientes crónicos con cardiopatía en fase dilatada e IC, en óptimas condiciones de tratamiento médico. El objetivo secundario estuvo dirigido a demostrar eficacia de la terapia empleada, documentada a través de parámetros de función ventricular y de capacidad funcional.

### Métodos

Se trata de un estudio en fase I-II, prospectivo, controlado y ciego para los evaluadores de los procedimientos técnicos.

### Características de la población estudiada

Se seleccionó un total de 23 pacientes consecutivos en IC crónica en fase dilatada, que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron derivados a Clínica Santa María desde dos hospitales públicos y desde la misma institución. No hubo una selección por patología específica, con la finalidad de ver la respuesta de esta terapia en una población de pacientes de consulta frecuente. Los 23 pacientes fueron ingresando al estudio en forma progresiva, los 12 primeros fueron seleccionados para ser trasplantados con BMCs, siendo los 11 restantes asignados al grupo control. Criterios de inclusión: Insuficiencia cardíaca estable sintomática y en óptimas condiciones respecto a su tratamiento estándar, fracción de eyección igual o inferior a un 40%,

edad entre 18 y 75 años, arterias coronarias abiertas en el caso de pacientes coronarios y normales o con lesiones no significativas en los no coronarios, consentimiento informado aceptado por cada paciente, aprobación previa del protocolo por parte de los comités de ética de los hospitales y Servicios de Salud respectivos.

Criterios de exclusión: Insuficiencia cardíaca severa y persistente, taquicardia ventricular no controlada, enfermedad maligna concomitante, enfermedad coronaria con isquemia no resuelta, síndrome coronario agudo inferior a 12 meses, fibrilación auricular crónica con frecuencia ventricular no controlada, insuficiencia renal, infección activa, enfermedad hematológica, consumo de alcohol en forma exagerada y/o drogas los últimos 12 meses a la incorporación al estudio.

### Métodos de evaluación

Los pacientes fueron evaluados al ingresar al protocolo con los siguientes exámenes: electrocardiograma, test de esfuerzo de acuerdo a protocolo de Naughton, ecocardiograma doppler color con strain rate, holter para la evaluación de arritmias, potenciales ventriculares tardíos en la búsqueda de potencial arritmogénico (criterios de positividad de acuerdo a la ESC y AHA), variabilidad de la frecuencia cardíaca en dominio del tiempo, resonancia magnética nuclear y laboratorio clínico (hemograma, recuento plaquetario, creatinemia, glicemia, orina, electrolitos plasmáticos, CK total, CK MB, y troponina). Estos exámenes se repitieron a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. Los ecocardiogramas fueron realizados en un ecocardiógrafo General Electric Vivid 7 Dimension, la FEVI fue medida por Simpson modificado, calculando los volúmenes de final de diástole y final de sístole, en visión apical de dos y cuatro cámaras. Las mediciones de las cavidades y el estudio de la función diastólica se realizaron de acuerdo a las guías de las sociedades de ecocardiografía americana y europea.

La evaluación de la capacidad funcional (CF) se efectuó en base a la clasificación de la NYHA. También se realizó una valoración de la CF en forma retrospectiva, a través de dos cuestionarios de calidad de vida para insuficiencia cardíaca; el de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) y el de miocardiopatía de la ciudad de Kansas, City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

### Metodología obtención, procesamiento y bioseguridad de las BMCs:

Las BMCs autólogas fueron obtenidas por punción bilateral de la cresta iliaca, efectuada simultáneamente por



dos hematólogos, aspirando un volumen promedio de  $210 \pm 10.87$  cc, de este volumen, se envió 1cc al laboratorio de bacteriología y el restante a nuestro laboratorio GMP (Good Manufacturing Practices), donde las células mononucleares fueron separadas mediante gradiente de densidad por medio de Ficoll-histopaque (Amersham, GE©). Posteriormente, se determinó la viabilidad del producto celular y se realizó marcación con anticuerpos anti CD34 y CD45 o con control de isotipo, IsoClonic Control-PE (Beckmann Coulter, USA). El porcentaje de células CD34+ fue determinado por citometría de flujo en Coulter Epics XL™ (Beckmann Coulter, USA).

La determinación de bioseguridad biológica de la muestra con posterioridad a la separación de las BMCs y previo al implante, se determinó de un compuesto de 500ul de la muestra y de 100ul de producto celular, los que fueron sometidas a test de hemocultivo Bactalert® (BioMérieux, Fr), resultando negativas en todos los casos.

Para su implantación las BMCs fueron suspendidas en plasma autólogo y transportadas en un tubo estéril, con un volumen de 9-10 cc al servicio de hemodinamia para ser implantadas. El tiempo promediado desde el término del proceso en el laboratorio de terapia celular y la entrega al servicio de hemodinamia fue de 90 minutos.

Los pacientes no recibieron estimulación previa y ninguna fracción de las células fue cultivada.

#### **Trasplante de las BMCs:**

Doce pacientes consecutivos fueron trasplantados con BMCs vía catéter balón, posicionado en arteria coronaria descendente anterior y luego en la arteria coronaria derecha, el catéter fue inflado por 2-3 minutos para detener transitoriamente el flujo coronario anterógrado, permitiendo la anidación del producto celular y su difusión a nivel microvascular, de acuerdo con técnica previamente descrita<sup>19</sup>. El volumen total inyectado fue de 9-10 cc, la mitad en el territorio coronario izquierdo y la otra en el derecho. La dosis total de BMCs implantadas fue de  $1.94 \times 10^8 \pm 5.3 \times 10^7$ , correspondiendo a un promedio de células CD 34+ por paciente de  $8.19 \pm 4.43 \times 10^6$ .

Con posterioridad al procedimiento los pacientes fueron hospitalizados en una unidad de intermedio coronario por 24 horas, donde se mantuvieron monitorizados. A todos se les efectuó electrocardiograma previo y posterior al procedimiento, así como medición de CK total, CKmb, troponinas y función renal. Al día siguiente, el paciente era dado de alta con su tratamiento médico habitual, controlado telefónicamente durante los primeros días por enfermera y médico, en el caso que se estimara necesario. Un

control por cardiólogo fue realizado a los 30 días del alta.

#### **Seguimiento:**

Los pacientes tuvieron un seguimiento cardiológico estricto, con una frecuencia de 3, 6 y 12 meses, bajo óptimas condiciones de tratamiento médico (dosis máximas tolerables de diuréticos, IECA, ARA II y beta bloqueadores). Siendo definidos como estables por lo menos 3 meses antes de ser incorporados al estudio. Los exámenes antes descritos se repitieron en cada uno de los controles. La evaluación de la capacidad funcional (CF) se efectuó al ingreso, seis y doce meses, en base a la clasificación de la NYHA, al igual que los cuestionarios de calidad de vida antes descritos.

Todas las ecocardiografías fueron realizadas por dos ecocardiografistas experimentados, sus resultados fueron nuevamente analizados y consensuados al término del estudio. Ninguno de ellos conocía si el paciente había sido tratado con BMCs, de manera de no influir en los datos obtenidos. De igual manera ocurrió con los restantes exámenes cardiológicos no invasivos y la coronariografía previa. Solo el médico que realizó el trasplante intracoronario de BMCs conocía esta información, al igual que el director del proyecto y la enfermera coordinadora.

#### **Análisis Estadístico**

Las variables continuas se expresaron como promedio  $\pm$  error estándar de la media (SEM) y las variables categóricas como valor absoluto. Se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante el test de Shapiro-Wilk y en consecuencia, aquellas variables que resultaron tener distribución normal fueron comparadas mediante la prueba t-Student para muestras independientes; en caso de descartarse la normalidad las variables fueron comparadas mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas usando test de Chi-cuadrado. Para comparaciones de evaluaciones post tratamiento versus situación basal se realizó análisis de la varianza (ANOVA) con análisis post-hoc de Bonferroni. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados en IBM SPSS Statistics versión 19.

#### **Resultados**

No se observaron complicaciones relativas al trasplante de células BMCs intracoronario, durante su aplicación, ni en ningún momento del seguimiento inmediato. La dosis promedio de células CD34+ implantadas fue de  $8.19 \pm 4.43 \times 10^6$ . Tampoco observamos com-



plicaciones relativas a la extracción de médula ósea, a pesar del elevado volumen promedio obtenido por paciente ( $200 \pm 10$  cc).

Un paciente de cada grupo falleció, ambos en forma súbita. El paciente del grupo control falleció a los 17 días de ingresado al protocolo. El paciente del grupo trasplantado falleció a los 2 meses 27 días de ingresado al protocolo. Los dos pacientes alcanzaron a completar su evaluación inicial, en ella se pudo documentar que ambos tenían arritmias ventriculares complejas en el Holter, caracterizadas por extrasístoles ventriculares aisladas frecuentes y escasos colgajos de taquicardia ventricular monomórfica no sostenida.

Adicionalmente, ambos tenían BCRI con asincrónica septal y FEVI de 20%.

A un paciente del grupo control antes de ser incorporado al protocolo se le implantó un cardiodesfibrilador, no documentándose descargas durante su seguimiento. Las características demográficas de ambos grupos, los factores habituales de riesgo cardiovascular, consumo exagerado de alcohol, uso de cocaína o antecedente de tratamiento con quimioterapia pueden ser vistas en la (Tabla 1).

La etiología de las cardiopatías, la existencia de trastornos de la conducción intraventricular y fibrilación auricular, al igual que el grado de insuficiencia mitral y de disfunción diastólica, se detallan en la (Tabla 2).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de las cardiopatías de ambos grupos, se describen en la (Tabla 3).

La asincronía septal se observó en todos los pacientes con bloqueo completo de rama izquierda. Tres pacientes del grupo tratado con BMCs (QRSs: 179-184-200 ms), y dos del grupo control (QRSs: 190-171 ms).

Los datos ecocardiográficos de ambos grupos a los 0, 3, 6 y 12 meses, en relación con la función ventricular izquierda, respecto a la FEVI medida por Simpson, volumen final de diástole (VFD) y volumen final de sístole (VFS), se señalan en la (Tabla 4).

Tabla 1. Características de la Población Estudiada.

Variables	Grupo Tratado (N°12)	Grupo Control (N°11)	P
Edad	57.9 ± 14	57 ± 11	ns
Índice masa corporal	28.2 ± 4.86	28.6 ± 4.76	ns
Sexo (género masculino %)	66.6	81.8	ns
Hipertensión	4	4	ns
Dislipidemia	1	3	ns
Diabetes Mellitus	2	1	ns
Tabaco	3	4	ns
Alcohol	2	1	ns
Cocaína	1	1	ns
Quimioterapia	1	-	ns

Tabla 2. Características de la Cardiopatía.

Características	Grupo Tratado (N°12)	Grupo Control (N°11)	P
Miocardopatía dilatada idiopática	8	5	ns
Infarto al miocardio antiguo	2	3	ns
Cardiopatía hipertensiva	2	2	ns
Enfermedad coronaria crónica	-	1	ns
Insuficiencia mitral moderada o severa	8	2	0.004
Disfunción diastólica grado III	8	2	0.004
Bloqueo completo rama izquierda	3	2	ns
Bloqueo completo rama derecha	6	2	ns
Hemibloqueo izquierdo anterior	6	4	ns
Fibrilación auricular	1	2	ns
Cardiodesfibrilador	-	1	ns

Tabla 3. Tratamiento Farmacológico: Grupo Tratado v/s Grupo Control

Medicamentos	Grupo Tratado CD34+ (N°12)	Grupo Control (N°11)	P
Aspirina	3	7	ns
Clopidogrel	1	2	ns
Acenocumarol	8	7	ns
IECH/ARA II	9	9	ns
β-bloqueador	10	8	ns
Diuréticos	11	10	ns
Digitálicos	3	3	ns
Vasodilatador	3	-	ns
Estatinas	4	4	ns
Amiodarona	1	1	ns

Tabla 4. Datos Ecocardiografía.

FE	Mes 0	P	Mes 3	P	Mes 6	P	Mes 12	P
Control	30.27 ± 6.29	-	32.50 ± 5.48	ns	33.30 ± 6.86	ns	33.50 ± 6.80	ns
Tratado	26.75 ± 4.85	-	33.55 ± 5.99	ns	37.82 ± 6.97	0.001	37.27 ± 7.51	0.002
FE	Mes 0	P	Mes 3	P	Mes 6	P	Mes 12	P
Control	141.00 ± 23.99	-	133.11 ± 24.83	ns	119.90 ± 44.08	ns	136.00 ± 36.30	ns
Tratado	193.66 ± 73.77	-	160.64 ± 64.46	ns	151.00 ± 60.83	ns	130.09 ± 64.83	ns
FE	Mes 0	P	Mes 3	P	Mes 6	P	Mes 12	P
Control	206.70 ± 33.29	-	199.22 ± 34.86	ns	186.80 ± 69.74	ns	211.20 ± 50.71	ns
Tratado	251.17 ± 95.17	-	242.64 ± 84.92	ns	230.45 ± 62.07	ns	213.55 ± 72.90	ns

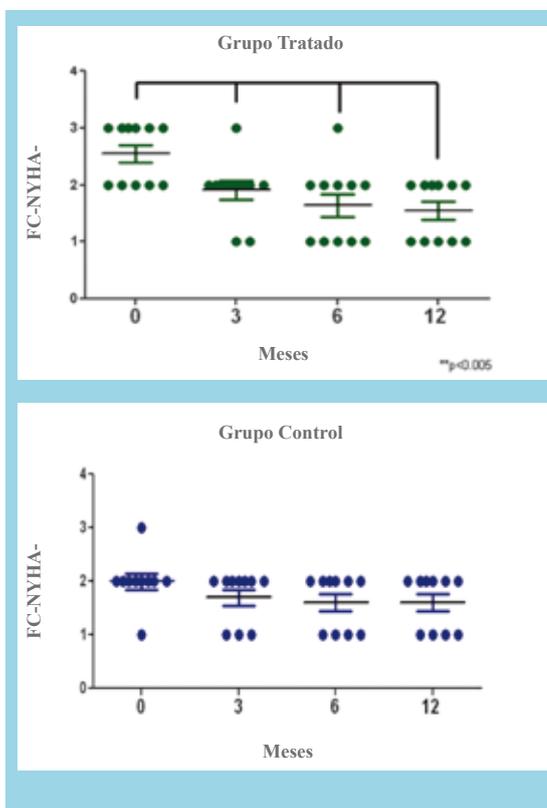
Comparación de FEVI, VFS y VFD entre el grupo control y el grupo tratado: seguimiento 0, 3, 6 y 12 meses.



El Holter y el Test de Esfuerzo fue realizado a todos los pacientes, la información entregada por estas técnicas fue semejante para ambos grupos y no aportó datos diferenciadores de interés.

Los datos evolutivos de la CF de acuerdo con la clasificación de la NYHA pueden verse en la (Figura 1). Los datos de calidad de vida ponderados a través de los cuestionarios MLHFQ y KCCQ, se detallan en la (Tabla 5).

Figura 1. Capacidad Funcional NYHA.



## Discusión

Los dos hechos más relevantes de nuestro trabajo son, por una parte, la necesidad de confirmar en nuestro medio, la seguridad del trasplante de las BMCs intracoronaria en pacientes con cardiopatía e insuficiencia cardíaca crónica y, por otra, la búsqueda de un potencial beneficio de esta terapia, sobre la función ventricular izquierda y la CF.

Al igual que la mayor parte de los estudios publicados,<sup>4,5</sup> comprobamos que el método es seguro y reproducible. Ninguno de nuestros pacientes trasplantados con BMCs tuvo complicaciones derivadas del procedimiento, ni durante el seguimiento inmediato.

En relación con la eficacia de la terapia empleada, pudimos comprobar al igual que en otros estudios publicados,<sup>4,5</sup> que las BMCs ejercen un efecto beneficioso sobre la función ventricular izquierda, evidenciado de manera más manifiesta en la FEVI. Al momento del ingreso al protocolo, el grupo control y el trasplantado no tenían diferencias significativas respecto a la FEVI, manteniéndose esta situación a los tres meses de seguimiento (Tabla 4). Solo se hizo evidente un cambio manifiesto en la FEVI a los 6 meses (p 0.001), el que se mantuvo a los 12 meses post trasplante (p 0.002).

Estudios recientes con BMCs implantadas de manera intramiocárdica, señalan que el proceso de recuperación es más lento, observándose una mejoría más evidente de la función regional del ventrículo izquierdo a partir de los 3 meses. Este hecho predice la detención del remodelado ventricular, apareciendo como consecuencia cambios en la cavidad ventricular, que sólo fueron significativos a los 6 meses<sup>26</sup>. Aunque el procedimiento de implante utilizado y la población estudiada en esta publicación es diferente a la nuestra, de alguna manera explica los resultados, ya que

Tabla 5. Cuestionarios Calidad de Vida.

Cuestionarios	Grupo Control (n°= 8)			Grupo Tratado(n°= 11)		
	Basal	Actual	P	Basal	Actual	P
MLHFQ	54.00±23.62	36.00±23.07	0.145	54.00±23.62	33.25±25.42	0.001
KCCQ						
Limitación Funcional	0.625±0.351	0.708±0.290	0.522	0.326±0.250	0.845±0.276	0.002
Síntomas	0.475±0.283	0.734±0.190	0.048	0.309±0.256	0.811±0.228	0.001
Calidad de vida	0.523±0.281	0.656±0.281	0.365	0.244±0.304	0.778±0.303	0.003
Interferencia social	0.766±0.279	0.844±0.291	0.651	0.375±0.349	0.966±0.525	0.004
Autoeficacia	0.521±0.198	0.719±0.178	0.053	0.500±0.220	0.795±0.172	0.002
Estado funcional	0.538±0.271	0.725±0.207	0.148	0.325±0.251	0.832±0.238	0.001
Resumen clínico	0.551±0.254	0.723±0.215	0.185	0.314±0.263	0.818±0.253	0.001

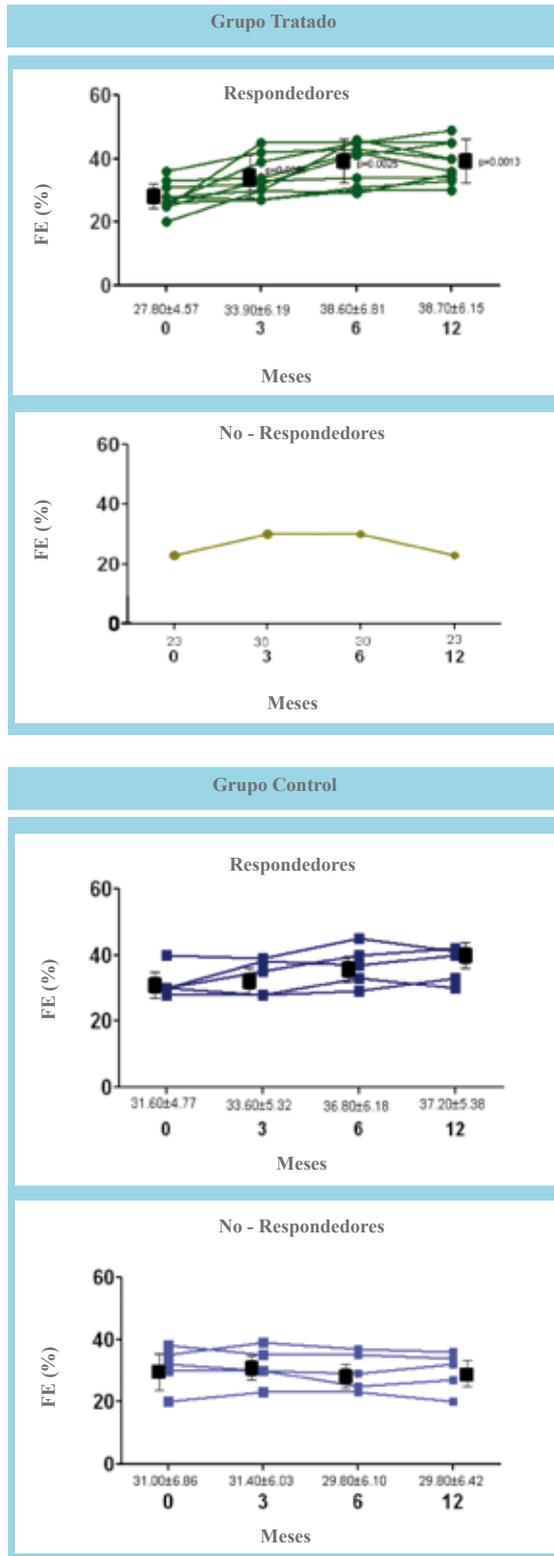
Cuestionario Calidad de Vida con Insuficiencia Cardiaca de Minnesota (MLHFQ).

Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ).



el tiempo necesario para detener el proceso de remodelado ventricular, requiere de un plazo más prolongado.

Figura 2: Evolución Temporal FEVI (Respondedores & No Respondedores)



A diferencia de otros autores<sup>5</sup> no observamos entre ambos grupos diferencias significativas respecto al volumen final de diástole (VFD). El volumen final de sístole (VFS) tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, a los 12 meses se documentó un descenso evidente de este ( $193.6 \pm 73.7$  ml a  $130.1 \pm 64.8$  ml), el que fue concordante con el aumento de la FEVI (Tabla 4). Otra forma de analizar los datos de ambos grupos, es valorar el comportamiento de la FEVI en su seguimiento (0, 3, 6, y 12 meses). Los pacientes que mejoraron este parámetro fueron catalogados como respondedores, aunque la respuesta fuera parcial. En la (Figura 2) se puede observar una clara tendencia a un mayor número de pacientes respondedores en el grupo tratado con BMCs versus el grupo control.

Esta mejoría en la FE del grupo trasplantado, se observó a pesar de su mayor deterioro hemodinámico, ya que la presencia de insuficiencia mitral moderada o severa, estuvo en ocho de sus pacientes, fue moderada en cinco casos y severa en tres. Opuesto a lo anterior, el grupo control tuvo sólo dos pacientes con insuficiencia mitral de grado importante, en un caso moderada y en el otro severa, diferencia que fue significativa ( $p 0.04$ ). Por otra parte la disfunción diastólica grado III estuvo presente en ocho de los pacientes tratados con BMCs y sólo en dos de los controles, diferencia que también fue significativa ( $p 0.04$ ).

Otro punto de interés de nuestro estudio, es el hecho de que fue realizado en una población de pacientes ambulatorios, de consulta frecuente, no seleccionada por etiología específica, siendo todos ellos portadores de IC y FEVI baja. La mayor parte de los estudios en IAM seleccionan pacientes con FEVI superiores a las nuestras. Sólo estudios más recientes en IAM,<sup>31-33</sup> post infarto tardío<sup>25,26</sup> o miocardiopatías,<sup>28</sup> han seleccionado pacientes con FEVI más bajas.

Es importante destacar que aunque nuestra población de pacientes estudiados no fue homogénea respecto al origen de su cardiopatía, ambos grupos fueron semejantes. La etiología más frecuente fue la miocardiopatía dilatada, ocho pacientes del grupo trasplantado y cinco del grupo control. La existencia de infarto antiguo de pared anterior extenso estuvo presente en dos pacientes del grupo tratado y en tres del grupo control, y un paciente del grupo control presentó una cardiopatía isquémica crónica. Dos pacientes de cada grupo eran portadores de una cardiopatía hipertensiva en fase dilatada. Los trastornos de la conducción intraventricular y la presencia de fibrilación auricular no fueron significativamente diferentes en los dos grupos estudiados.

Por tanto, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, como también puede observarse respecto a los ti-



pos de fármacos utilizados durante su seguimiento, siendo ambas poblaciones muy semejantes (Tabla 3).

La evaluación de la CF (NYHA) mejoró significativamente ( $p < 0.001$ ) en el grupo tratado a los 6 y 12 meses (Figura 1), hecho que fue temporalmente coincidente con la mejoría de la función ventricular izquierda. Los pacientes tratados partieron con un mayor deterioro en su CF, el que fue significativo al comparar ambos grupos ( $p < 0.05$ ). La evaluación a través de las encuestas de calidad de vida confirma lo anterior. Existió una mejoría significativa de la calidad de vida de los pacientes tratados con BMCs según lo evaluado por el cuestionario MLHFQ y de todos los parámetros evaluados por el cuestionario KCCQ ( $p < 0.01$ ). En el grupo control se apreció una diferencia estadísticamente significativa sólo respecto al ítem de sintomatología del KCCQ ( $p < 0.05$ ), no encontrándose diferencias respecto otros parámetros de ese cuestionario, ni respecto al MLHFQ (Tabla 5).

Tampoco observamos entre ambos grupos diferencias significativas respecto a las arritmias, evaluadas a través del Holter. El test de esfuerzo no mostró diferencias respecto al tiempo de ejercicio, frecuencia cardíaca y presión sistólica máxima entre ambos grupos, no siendo de utilidad en la evaluación de la CF. Ninguno de los pacientes presentó isquemia durante el examen.

Las dos limitaciones más importantes de este trabajo fueron por una parte el número reducido de pacientes y por el otro la falta de randomización. Si bien ambos grupos de pacientes son bastante homogéneos en sus características, los resultados deben ser interpretados con precaución y corroborados con estudios aleatorizados y con un mayor número de casos.

Otra limitante a destacar es que al grupo control no se le administró placebo intracoronario, esto fue fundamentado en la necesidad de no someter a estos pacientes a un riesgo innecesario. Esto fue aprobado y acordado por el Comité de Ética de los centros participantes.

Otras limitaciones de nuestro estudio son las siguientes: si bien la ecocardiografía es de gran utilidad, no contamos con strain rate radial, lo que nos impidió un análisis deta-

llado de los diferentes sectores del ventrículo izquierdo. Esperábamos que la RMN de corazón resolviera esta limitación, lamentablemente esta no fue de ayuda en este estudio, ya que no pudo realizarse en todos los pacientes. No se efectuó en el grupo control en tres pacientes, el primero por ser portador de un cardiodesfibrilador, el segundo por obesidad mórbida y el tercero por claustrofobia. Adicionalmente, hubo dos pacientes fallecidos tempranamente, lo que restó aún más el un número de casos para un adecuado análisis de los datos. Similarmente, los potenciales ventriculares tardíos y la variabilidad de frecuencia cardíaca no pudieron ser realizadas en todos los pacientes. La explicación de este hecho es que los potenciales ventriculares tardíos carecen de valor en presencia de fibrilación auricular y alteraciones de la conducción intraventricular, por lo que al estar presente esta condición clínica, se excluyeron del examen un número significativo de casos. Por razones semejantes, la variabilidad de la frecuencia cardíaca tampoco pudo ser efectuada en todos los pacientes, ya que fueron excluidos los casos de fibrilación auricular, marcapaso y extrasístoles frecuentes.

A pesar de las limitaciones antes señaladas, nuestro estudio nos permite concluir, al igual que otros autores, que el trasplante intracoronario con BMCs es seguro, documentando una mejoría de la FEVI a partir de los seis meses, que se mantiene en el seguimiento de los doce meses.

Es necesario considerar, que la terapia regenerativa es adicional a la terapia estándar de la IC, quedando en la actualidad muchas dudas por resolver. Entre ellas vale la pena destacar la selección de pacientes proclives a esta nueva modalidad de tratamiento, fuente celular y célula más adecuada, vías de implante, número de células a implantar y momento de su aplicación.

### Agradecimientos

Servicios de Cardiología de los Hospitales: San Juan de Dios, Barros Luco Trudeau y Clínica Santa María.

Laboratorio de Terapia Celular de la Universidad de los Andes. Clínica Santa María. INNOVA Chile, CORFO.



## Referencias:

1. GJARSA JJ, KLONER RA. Left Ventricular Remodeling in the Post-Infarction Heart: a Review of Cellular Mechanisms, and Therapeutic Modalities. *Heart Fail Rev* 2011;16:13-21.
2. GERSH BJ, SIMARI R, BEHFAR A, TERZIC C, TERZIC A. Cardiac Cell Repair Therapy: A Clinical Perspective. *Mayo Clin Proc* 2009;84:876-892.
3. BOSCH X, ALFONSO F, BERMEJO J. Avancen en la Evaluación Diagnóstica y Terapéutica de la Insuficiencia Cardíaca. Del tratamiento Tónico-Depletivo al Trasplante Celular y la Regeneración Miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:161-2.
4. STEM CELL Treatment for Acute Myocardial Infarction (Review) Copyright © 2012. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
5. JEEVANANTHAM V, BUTLER M, SAADA, ABDEL-LATIF A, ZUBA-SURMA EK, DAWN B. Adult Bone Marrow Cell Therapy Improves Survival and Induces Long-Term Improvement in Cardiac Parameters: A systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2012;126: 551-568.
6. ICHIM TE, SOLANO F, BRENES R, GLENN E, CHAN K, et al. Placental Mesenchymal and Cord Blood Stem Cell Therapy for Dilated Cardiomyopathy. *Reproductive-BioMedicine On Line*. 2008;16:898-905.
7. HARE JM, TRAVERSE JH, HENRY TD, DIB N, STRUMPF RK, SCHULMAN SP, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study of Intravenous Adult Human Mesenchymal Stem Cells (Prochymal) After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2277- 86.
8. SOEKI T, TAMURA Y, SHINOHARA H, BANDO K, FUKUDA N. Role of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Coronary Artery Disease. 2000; 15: 105-111.
9. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, JAKONIUK I, ANDERSON SM, LI B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. 2001; 410: 701-705.
10. SHINTANI S, MUROHARA T, IKEDA H, UENO T, HONMA T, KATOH A, et al. Mobilization of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776-2779.
11. BELTRAMI AP, BARLUCCHI L, TORELLA D, BAKER M, LIMANA F, CHIMENTI S, et al. Adult Cardiac Stem Cells Are Multipotent and Support Myocardial Regeneration. 2003; 114: 763 -776.
12. KAJSTURA J, ROTA M, WHANG B, CASCAPERA S, HOSODA T, BEARZI C, et al. Bone Marrow Cells Differentiate in Cardiac Cell Lineages after Infarction Independently of Cell Fusion. *Circ Res* 2005; 96:127-137.
13. ANVERSA P, LERI A, ROTA M, HOSODA T, BEARZI C, URBANEK K, et al. Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological, *Stem Cells* 2007;25;589-601.
14. NAGAYA N, KANGAWA K, ITOH T, MURAKAMI S, MATSUMOTO T, KANGAWA K, et al. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Cardiac Function in a Rat Model of Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 1128-1135.
15. STRAUER BE, BREHM M, ZEUS T, GATTERMANN N, HERNÁNDEZ A, SORG RV, et al. Intracoronary, Human Autologous Stem Cell Transplantation for Myocardial Regeneration Following Myocardial Infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 932-8.
16. ASSMUS B, SCHACHINGER V, TEUPE C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002. 106:3009-17.
17. STRAUER BE, BREHM BM, ZEUS T, KOESTERING M, HERNANDEZ A, SORG RV, et al. Repair of Infarcted Myocardium by Autologous Intracoronary Mononuclear Bone Marrow Cell Transplantation in Human. *Circulation* 2002; 106:1913-1918.
18. SCHÄCHINGER V, ERBS S, ELSÄSSER A, HABERBOSCH W, HAMBRECHT R, HÖLSCHERMANN H, et al. Improved Clinical Outcome After Intracoronary Administration of Bone-Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction: Final 1-year Results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2006; 27:2775-83.
19. SCHÄCHINGER V, ERBS S, ELSÄSSER A, HABERBOSCH W, HAMBRECHT R, HÖLSCHERMANN H, et al. Intracoronary Bone Marrow Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1210-21
20. ABDEL-LATIF A, BOLLI R, TLEYJEH IM, MONTORI VM, PERIN EC, HORNUNG CA, et al. Adult Bone Marrow-Derived Cells for Cardiac Repair: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 989 -97.
21. YOUSEF M, SCHANNWELL CM, KÖSTERING M, ZEUS T, BREHM M, STRAUER BE. The BALANCE Study: Clinical Benefit And Long-Term Outcome After Intracoronary Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2262-2269.



22. REVILLA A, LÓPEZ J, ARNOLD R, SÁNCHEZ PL, VILLA A, PINEDO M, et al. Evolución a largo plazo de la Función Ventricular tras la Terapia Celular Intracoronaria en el Infarto Agudo de Miocardio. *Rev. Esp Cardiol.* 2011; 64: 334-337.
23. PERIN EC, DOHMANN HF, BOROJEVIC R, SILVA SA, SOUSA AL, MESQUITA CT, et al. Transendocardial, Autologous Bone Marrow Cell Transplantation for Severe, Chronic Ischemic Heart Failure. *Circulation* 2003;107: r75-r83.
24. STAMM C, KLEINE HD, CHOI YH, DUNKELMANN S, LAUFFS JA, LORENZEN B, et al. Intramyocardial Delivery of CD133 Bone Marrow Cells and Coronary Artery Bypass Grafting for Chronic Ischemic Heart Disease: Safety and Efficacy Studies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;133: 3. 717-725.e5.
25. STRAUER BE, YOUSEFM, SCHANNWELLCM. The Acute and Long-Term Effects of Intracoronary Stem Cell Transplantation in 191 Patients with Chronic Heart Failure: The Star-Heart Study. *European Journal of Heart Failure.* 2010; 12: 721-729.
26. WILLIAMS AR, TRACHTENBERG B, VELAZQUEZ DL, MCNIECE I, ALTMAN P, ROUY D, et al. Hare Intramyocardial Stem Cell Injection in Patients with Ischemic: Cardiomyopathy Functional Recovery and Reverse Remodeling *Circ Res.* 2011;108:792-796.
27. VRTOVEC B, POGLAJEN G, SEVER M, LEZAIC L, DOMANOVIC D, CERNELC P, et al. Effects of Intracoronary Stem Cell Transplantation in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* 2011; 17: 272-281.
28. VRTOVEC B, POGLAJEN G, LEZAIC L, SEVER M, DOMANOVIC D, CERNELC P, et al. Efects of Intracoronary CD34+ Stem Cell Transplantation in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy Patients: 5-Year Follow. *Circ Res* 2013; 112: 165-73
29. GRAJECK S, POPIEL M, GIL L, BREBOROWICZ P, LESIAK M, CZEPCZYNSKI R, et al. Influence of Bone Marrow Stem Cells on Left Ventricle Perfusion and Ejection Fraction in Patients with Acute Myocardial Infarction of Anterior Wall: Randomized Clinical Trial: Impact of Bone Marrow Stem Cell Intracoronary Infusion on Improvement of Microcirculation. *Eur Heart J.* 2010;31:691-702.
30. ASSMUS B, ROLF A, ERBS S, ELSASSER A, HABERBOSCH W, HAMBRECHT R, et al. REPAIR-AMI Investigators. Clinical Outcome 2 Years After Intracoronary Administration of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:89-96.
31. TENDERA M, WOJAKOWSKI W, RUZYLLLO W, CHOJNOWSKA L, KEPKA C, TRACZ W, et al. Intracoronary Infusion of Bone Marrow-Derived Selected CD34+ CXCR4+ Cells and Non-Selected Mononuclear Cells in Patients with Acute STEMI and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Results of Randomized, Multicenter Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J.* 2009. 30, 1313-1321.
32. HIRSCH A, NIJVELDT R, VAN DER VLEUTEN PA, TIJSSEN JG, VAN DER GIESSEN WJ, TIO RA, et al. Intracoronary Infusión of Mononuclear Cells from Bone Marrow or Peripheral Blood Compared with Standart Therapy in Patients After Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of the Randomized Controlled HEBE Trial. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1736-1747.
33. RONCALLI J, MOUQUET F, PIOT C, TROCHU JN, LE CORVOISIER P, NEUDER Y, et al. Intracoronary Autologous Mononucleated Bone Marrow Cell Infusion for Acute Myocardial Infarction: Results of the Randomized Multicenter BONAMI Trial. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1748-1757.
30. ASSMUS B, ROLF A, ERBS S, ELSASSER A, HABERBOSCH W, HAMBRECHT R, TILLMANNNS H, YU J, et al. REPAIR-AMI Investigators. Clinical Outcome 2 Years After Intracoronary Administration of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:89-96.
31. TENDERA M, WOJAKOWSKI W, RUZUTTO W, et al. Intracoronary Infusion of Bone Marrow-Derived Selected CD34+ CXCR4+ Cells and Non-Selected Mononuclear Cells in Patients with Acute STEMI and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Results of Randomized, Multicenter Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J.* 2009. 30, 1313-1321.
32. HIRSCH A, NIJVELDT R, VAN DER VLEUTEN P, et al. Intracoronary Infusión of Mononuclear Cells from Bone Marrow or Peripheral Blood Compared with Standar Therapy in Patients After Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of the Randomized Controlled HEBE Trial. *Eur Heart J.* 2011. 32, 1736-1747.
33. JONCALLI J, MOUQUET F, PIOT C, et al. Intracoronary Autologous Mononucleated Bone Marrow Cell Infusion for Acute Myocardial Infarction: Results of the Randomized Multicenter BONAMI Trial. *Eur Heart J.* 2011. 32, 1748-1757.



## Infarto Agudo al Miocardio en pacientes menores de 40 años. Características clínicas, angiográficas y alternativas terapéuticas.

Manuel Méndez<sup>1,2</sup>, Gonzalo Martínez<sup>1,2</sup>, Nicolás Veas<sup>1,2</sup>, Osvaldo Pérez<sup>1,2</sup>, Dante Lindefeld<sup>1,2</sup>,  
José Luis Winter<sup>1,2</sup>, Karla Zuanic<sup>1</sup>, Alejandro Martínez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Hemodinamia, Hospital Dr. Sótero del Río.

<sup>2</sup> División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 23 de diciembre 2012 / Aceptado 12 de marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 21-27

**Objetivos:** Analizar comparativamente las características clínicas y angiográficas, y el tratamiento utilizado, en pacientes jóvenes cursando un infarto agudo del miocardio (IAM) con supradesnivel del segmento ST (SDST).

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes que se presentaron con un IAM con SDST y fueron sometidos a angiografía coronaria durante el período entre enero de 2009 y diciembre de 2011. Se identificó a los pacientes menores de 40 años y se registraron sus características clínicas y angiográficas, las terapias utilizadas y sus resultados a mediano plazo. Estos datos fueron comparados con los pacientes de 40 o más años atendidos durante el mismo período.

**Resultados:** De 613 IAM con SDST, 40 (6,5%) casos correspondieron a menores de 40 años (edad promedio 36,6 años). De éstos, 7 (17,5%) fueron mujeres, 32 (80%) fumadores y 17 (42,5%) referían uso de co-

caína. La mayoría presentó alta carga trombótica (TIMI Thrombus Grade 4/5 en 87,5%), pero con enfermedad de baja severidad anatómica (Syntax Score promedio 13,1 (DE 5,8)). Treinta (75%) pacientes recibieron angioplastia con stent y 21 (52,5%) aspiración de trombos. El seguimiento tardío reveló 5 (12,5%) eventos mayores. Comparado con los pacientes mayores de 40 años, la mortalidad al año fue marcadamente inferior: 2,5% versus 12%,  $p < 0,01$ .

**Conclusiones:** En menores de 40 años con IAM con SDST, el tabaquismo, uso de cocaína, fueron los principales factores asociados. Aunque la enfermedad coronaria anatómica no fue severa, hubo una gran carga trombótica en la mayoría de los pacientes. Esto se asoció a escasos eventos cardiovasculares y una mortalidad menor a la de los pacientes mayores.

**Palabras claves:** Infarto al miocardio, grupos poblacionales, abuso de cocaína.

### Correspondencia:

Dr. Manuel Méndez L.

División de Enfermedades Cardiovasculares

Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

mamendez@uc.cl



## Acute Myocardial Infarction in patients under 40 years of age: clinical and angiographic characteristics; therapeutic options

**Aim:** To analyze clinical and angiographic characteristics and the treatment provided to young patients admitted with an ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Methods:** Retrospective analysis of patients with STEMI who were invasively studied from January 2009 through December 2011. Clinical and angiographic data, as well as phone follow-ups and mortality registries were reviewed for each patient younger than 40 years old. These results were compared with those from STEMI patients who had 40 or more years of age during the same time period.

**Results:** From 613 STEMI patients, 40 (6.5%) had less than 40 years (average age 36.6 years). Among these, 7 (17.5%) were females, 32 (80%) were active smokers and 17 (42.5%) recognized cocaine abuse.

Whereas most patients presented with high thrombus content (TIMI Thrombus Grade 4/5 in 87.5%), the burden of atherosclerotic coronary disease was markedly low (average Syntax Score 13.1 (SD 5.8)). Coronary stents were used in 30 (75%) patients and thrombus aspiration in 21 (52.5%). Late follow-up showed 5 (12.5%) major cardiovascular events. In comparison with older patients, 1-year mortality was significantly lower for young patients: 2.5% versus 12%,  $p < 0.01$ .

**Conclusions:** Younger patients with STEMI frequently smoke and use cocaine.

Although the burden of coronary disease was low, most patients had a high thrombus content. Cardiovascular events and mortality were lower compared to older patients.

**Keywords:** Acute myocardial infarction, younger age groups, cocaine abuse

### Introducción

Aunque el infarto agudo del miocardio (IAM) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la población adulta, su aparición en pacientes jóvenes es poco frecuente. En el clásico registro de Warren, alrededor del 4% de todos los IM ocurrieron en pacientes menores de 40 años<sup>1</sup>. Aún cuando se ha descrito un pronóstico más favorable en este grupo etario<sup>2</sup>, la aparición de un evento de esta magnitud en un adulto joven, plenamente activo, representa un desafío tanto para el paciente como para su familia y el cardiólogo a cargo. Asimismo, los grandes estudios multicéntricos, que han dictado las pautas del manejo del IAM<sup>3</sup>, suelen incluir un bajo porcentaje de estos pacientes, de modo que sus conclusiones pueden no ser del todo aplicables a ellos. En reportes previos que han intentado caracterizar a los pacientes jóvenes con IAM, se describe una mayor prevalencia de tabaquismo<sup>4</sup> y menor presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) tradicionales, tales como hipertensión arterial y diabetes mellitus<sup>5</sup>, al compararlos con las pacientes de mayor edad. También se han descrito diferencias en los hallazgos angiográficos. Aparentemente, los jóvenes

presentan menor carga de enfermedad, pero con lesiones más complejas<sup>6</sup>. Estas diferencias podrían promover estrategias terapéuticas diferentes en estos enfermos, sin embargo, estos datos provienen de estudios que han incluido a toda la población de pacientes con IM, la cual es muy heterogénea, de modo que la información acerca del IM con supradesnivel del segmento ST en pacientes jóvenes es escasa<sup>7</sup>.

De esta manera, el objetivo de nuestro estudio fue analizar comparativamente las características clínicas y angiográficas, y el tratamiento utilizado, en los pacientes menores de 40 años que se presentaron con un IAM con supradesnivel del segmento ST en el Hospital Dr. Sótero del Río (HSR) y que fueron sometidos a coronariografía durante las primeras horas del evento.

### Métodos

Análisis retrospectivo de todos los pacientes que se presentaron con un IAM con supradesnivel del segmento ST en el HSR y fueron sometidos a angiografía coronaria durante el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2011. El IAM con supradesnivel del



segmento ST fue definido como la presencia de dolor torácico prolongado sugerente de origen coronario, asociado a supradesnivel del segmento ST de al menos 1 mm (0,5 mm para pared inferior) en al menos 2 derivadas continuas y con registro de elevación ulterior de enzimas cardíacas. Se identificó a todos los pacientes menores de 40 años y se recolectó información a partir de los registros clínicos, los cuales incluyeron la ficha clínica, la ficha de enfermería y la ficha e informe de la coronariografía. Adicionalmente, se revisaron todas las coronariografías y angioplastías y se hizo un seguimiento clínico por vía telefónica, en el cual se interrogó sobre aparición de eventos mayores cardiovasculares (muerte, infarto, reintervención coronaria, rehospitalización). De manera concomitante, se realizó una revisión de mortalidad en el registro civil.

El protocolo de investigación fue revisado y autorizado por el Comité de Ética del HSR, solicitándose una dispensa de la firma del consentimiento informado, dada la naturaleza retrospectiva y observacional de la presente investigación.

#### **Análisis de angiografías coronarias y angioplastías**

Dos observadores independientes (MM, GM) revisaron todas las angiografías y angioplastías coronarias. Se registró el vaso culpable del IAM (identificado según sus características morfológicas, que incluyeron oclusión completa, estenosis trombótica, con placa ulcerada o estenosis más crítica), presencia de otras lesiones significativas (definido como estenosis > 50%), Score de Syntax, "TIMI thrombus grade" (donde 0 corresponde a ausencia de trombos y 5 a la oclusión del vaso con gran carga trombótica) y resultado angiográfico final mediante flujo TIMI (definido como: 0 ausencia de flujo epicárdico y 3 flujo normal, que llena la arteria en menos de 3 latidos). Además, se registraron los datos acerca de la terapia elegida para reperfundir el vaso. En los casos en que se utilizó stents, se registró el número de éstos, su diámetro y largo, y si correspondían a stents con drogas o metálicos.

Tanto los datos clínicos, como angiográficos de los pacientes menores de 40 años fueron comparados con la información de pacientes de 40 o más años recolectados de la base de datos de IAM con supradesnivel del segmento ST del HSR durante el mismo período (2009 – 2011).

#### **Análisis estadístico**

Las variables continuas son expresadas como promedio

+/- DE y las variables dicotómicas son expresadas como valor absoluto y porcentajes. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante prueba de Mann-Whitney y test exacto de Fisher según correspondiese, considerando como significativa una  $p < 0,05$ . Los cálculos fueron realizados utilizando el software STATA 8,0 (StataCorp LP, Texas, USA).

### **Resultados**

#### **Características generales y etiologías.**

De un total de 613 pacientes con IAM con supradesnivel del segmento ST durante el período 2009 – 2011, 40 tenían menos de 40 años (6,5%). La edad promedio de estos pacientes fue 36,6 años (rango 18 a 36), siete (17,5%) correspondieron a mujeres y el tiempo total de isquemia promedio fue 324 min (DE 264 min). Cinco (12,5%) pacientes se presentaron con algún grado de falla cardíaca (Killip > 1), uno de ellos en Killip 4.

La Tabla 1 muestra las características biodemográficas de estos pacientes. Destaca la alta prevalencia de tabaquismo y de uso de cocaína: 30 (80%) y 17 (42,5%) pacientes, respectivamente. De los 17 pacientes que refirieron el antecedente de uso de cocaína, 5 reconocieron haberlo hecho dentro de las 24 horas previo a su IAM.

**Tabla 1: Características clínicas de pacientes menores de 40 años con infarto miocárdico con supradesnivel del segmento ST**

Mujeres % (n)	17.5 (7)
Hipertensión arterial % (n)	17.5 (7)
Diabetes mellitus % (n)	10 (4)
Tabaquismo % (n)	80 (32)
Dislipidemia % (n)	10 (4)
AFCC	12,5 (5)
Uso de cocaína % (n)	42.5 (17)

*Cinco pacientes con uso de cocaína dentro de 24 horas previo al infarto.*

*Resultados en porcentajes (%) y en números absolutos (n)*

*AFCC: Antecedentes familiares de enfermedad coronaria.*

Respecto a los mecanismos de obstrucción coronaria, en 9 casos asumimos una causa no aterosclerótica. En 3 de ellos se demostró una disección coronaria, según criterios angiográficos, y en los otros 6 había obstrucción trombótica sin placa aterosclerótica demostrable. Entre los últimos, 1 caso ocurrió en paciente con lupus eritematoso sistémico, 1 caso en paciente con estenosis mitral reumática severa, asumiéndose un origen embólico de la oclusión coronaria, en 1 paciente se detectaron



niveles elevados de homocisteína (3 veces sobre el límite superior normal), y los restantes 3 tuvieron ingesta de cocaína reciente (24 horas). Los otros 31 casos fueron considerados como aterosclerosis / accidente de placa.

#### **Análisis angiográfico.**

Se identificó a la arteria descendente anterior como el vaso culpable del IM en 27 (67,5%) casos, la coronaria derecha en 8 (20%), la circunfleja en 4 (10%) y el tronco izquierdo en 1 (2,5%). Treinta y cinco (87,5%) pacientes presentaron enfermedad exclusivamente de 1 vaso, 4 (10%) de dos vasos y 1 (2,5%) de tres vasos. El Score de Syntax (SS) promedio calculado fue de 13,1 (DE 5,8), con sólo 3 (7,5%) pacientes con SS mayor de 22 puntos, es decir, riesgo angiográfico moderado. En cambio, el TIMI Thrombus Grade (TTG) fue de 4 o 5 puntos (carga trombótica mayor a 2 veces el diámetro del vaso u oclusión trombótica de éste) en 35 (87,5) pacientes. Por lo tanto, en 35 pacientes las lesiones fueron tipo C, según la clasificación de SCAI/AHA<sup>8</sup>.

#### **Estrategias terapéuticas durante la angioplastia.**

En 21 (52,5%) pacientes se realizó aspiración de trombos con un catéter dedicado. En 30 (75%) individuos se realizó angioplastia con stent, en 3 (7,5%) angioplastia sólo con balón, en 4 (10%) sólo aspiración de trombos, en 1 (2,5) aspiración de trombos + angioplastia con balón y en 2 (5%) angioplastia con balón + estreptokinasa intracoronaria. En aquellos pacientes que fueron sometidos a angioplastia con stent, sólo en 4 (10%) se utilizó más de una prótesis endovascular y en 2 (5%) ocasiones se usaron stents liberadores de drogas. El diámetro y largo promedio de los stents utilizados fue de 3,29 (0,4) y 20,8 (6,1) mm, respectivamente.

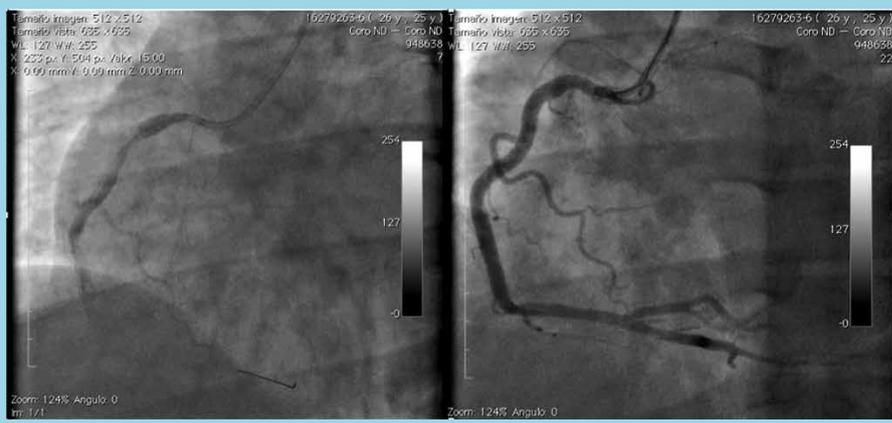
Como resultado de la angioplastia, se consiguió un flujo TIMI 3 en 29 (72,5%) pacientes, TIMI 2 en 10 (25%) y TIMI 1 en 1 individuo (2,5%).

Al analizar exclusivamente a los 5 pacientes que refirieron ingesta de cocaína dentro de las 24 horas previas al IM, encontramos que el promedio de edad de este grupo fue 28 años, todos se presentaron con enfermedad de 1 vaso y el TTG fue de 4/5 en todos ellos. En estos 5 individuos se realizó aspiración de trombos, siendo ésta la única estrategia en 3. En un paciente se realizó angioplastia con balón más estreptokinasa intracoronaria y en el otro enfermo restante se implantó un stent. En un paciente fue clara la ausencia de estenosis, ya que luego de la aspiración de trombos la arteria quedó completamente abierta, sin evidencias de estenosis residual (Figura 1). Finalmente, se obtuvo un flujo TIMI 3 final en 4 de los 5 individuos con las estrategias terapéuticas empleadas.

#### **Seguimiento.**

Durante el seguimiento promedio de 15 meses (rango 10 - 22 meses) se produjeron 5 eventos cardiovasculares mayores. Estos fueron: un fallecimiento al octavo mes de evolución a causa de un accidente automovilístico, dos re-hospitalizaciones motivadas por insuficiencia cardíaca descompensada (a los 3 y 5 meses post IAM), una trombosis tardía de stent al 4º mes y una reintervención por restenosis intrastent al octavo mes de seguimiento. Ningún paciente falleció en su estadía intrahospitalaria. Cabe destacar, que sólo un evento ocurrió en el grupo de pacientes en que no se implantó stent, que correspondió a la re-hospitalización por falla cardíaca a los 3 meses. En el paciente con estenosis mitral reumática, se realizó una cirugía de recambio valvular al sexto mes, pero no consideramos esto como un evento cardiovascular ya que

**Figura 1. Angiografía de coronaria derecha en pacientes con gran carga trombótica y ausencia de estenosis residual luego de la aspiración de trombos.**





Categoría	>40 años (n=573)	<40 años (N=40)	p
Mujeres %	25,5	17,5	0,12
Diabetes %	27,8	10,5	<0,01
Hipertensión %	61,9	17,5	<0,01
Tabaquismo %	48,8	80,0	<0,01
Dislipidemia %	17,2	10,0	0,1
Aspiración trombos %	15,3	52,5	<0,01
PCI sin stent %	8,9	25,0	<0,01
Enfermedad 1 vaso %	50,6	87,5	<0,01
Mortalidad 1 año %	12	2,5	<0,01

Resultados en porcentajes (%) PCI: intervención coronaria percutánea

no representa una complicación propia del IAM.

### Comparación con IAM de pacientes mayores de 40 años.

La Tabla 2 muestra los datos comparativos entre el grupo presentado (n=40) y los pacientes de 40 o más años que se presentaron con un IAM con supradesnivel del segmento ST en el HSR durante el mismo período (n=573). Observamos una menor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus y mayor presencia de tabaquismo en los pacientes jóvenes, así como un mayor uso de aspiración de trombos y angioplastia sin stent en este grupo. Del mismo modo, la mortalidad al año fue marcadamente diferente: 12% para los pacientes mayores y 2,5% para los menores de 40 años (p<0,01).

### Discusión

El presente estudio muestra que el 6,5% de los pacientes que se presentaron con un IAM con supradesnivel del segmento ST y que fueron llevados al laboratorio de hemodinamia de un hospital público de Santiago tenían menos de 40 años. Estos pacientes eran más comúnmente fumadores y tenían menor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus comparados con los enfermos mayores. Adicionalmente, encontramos que el dato anamnésico de uso de cocaína en esta población fue muy alto, superando el 40% de los individuos.

El tabaquismo ya ha sido descrito como el principal factor de riesgo presente en pacientes jóvenes con IM<sup>9</sup>. En un registro de Singapur, la prevalencia de tabaquismo en pacientes menores de 45 años con IM fue 74%<sup>10</sup>, muy similar a la encontrada en nuestra experiencia. Por otra parte, el uso de cocaína y otros simpaticomiméticos ha sido ampliamente reconocido como un posible promotor o facilitador de IAM, sin embargo existen escasos estudios que analicen su real prevalencia en pacientes jóvenes con IAM. Es así como en jóvenes

que se presentan a una unidad de emergencia con dolor torácico no traumático, el uso de cocaína fue relacionado con la presentación clínica de los enfermos en el 48% de los casos<sup>11</sup>. Por otro lado, en pacientes hospitalizados por alguna complicación relacionada al uso de cocaína, se diagnosticó IM basado en elevación de troponinas en 6% de ellos<sup>12</sup>. Tal como encontramos en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes usuarios de cocaína son fumadores, y esto los hace muy vulnerables a un IAM. Se han descrito una serie de mecanismos por los cuales el uso de cocaína puede llevar a un IAM, dentro de los cuales se encuentran el vasoespamo coronario y un estado de hipercoagulabilidad<sup>13</sup>. Del mismo modo, el uso prolongado de esta droga también se ha asociado a fenómenos de aterosclerosis acelerada, por lo que no debiera extrañar la presencia de placas ateroscleróticas accidentadas en estos pacientes<sup>14</sup>.

Al igual que en otras experiencias, encontramos que los pacientes jóvenes con IAM presentan menor carga de enfermedad coronaria, con Score de Syntax bajo y enfermedad de un vaso predominante (4,7). Sin embargo, otras experiencias han mostrado hasta 50% de enfermedad multivaso en estos pacientes, de modo que diferencias regionales y étnicas podrían ser de importancia en este grupo etario<sup>10</sup>. De manera interesante, en nuestra experiencia encontramos un hallazgo ampliamente reconocido por los cardiólogos intervencionales, pero pobremente descrito en la literatura; esto es, la alta carga trombótica de las lesiones de estos pacientes. Sólo 5 pacientes no presentaron un TTG de 4/5 y en ellos debe considerarse que 3 correspondían a disecciones coronarias, es decir, una fisiopatología completamente distinta a la ruptura aguda de una placa aterosclerótica. La alta prevalencia de tabaquismo y uso de cocaína en estos pacientes podría explicar en parte este hallazgo, ya que ambos factores han sido asociados a un estado pro-trombótico<sup>15</sup>, el cual podría provocar que lesiones



coronarias más incipientes presenten accidentes de placa que son rápidamente magnificados a oclusiones trombóticas del vaso coronario<sup>7,9</sup>. Esto implica que si bien la carga de enfermedad coronaria fue baja en estos pacientes, las lesiones fueron complejas del punto de vista del intervencionismo coronario, justificando la cifra cercana a 30% de flujo coronario menor a TIMI 3 al final de la intervención.

La predilección por la arteria descendente anterior como el vaso culpable del IAM en pacientes jóvenes ya ha sido descrita previamente<sup>1,16</sup>. Creemos que esto puede estar determinado en parte por la mayor facilidad que tiene el médico de urgencia para reconocer un supradesnivel del segmento ST de la pared anterior comparado con las otras localizaciones, de modo que es planteable que exista un subdiagnóstico de IAM que no corresponden a dicha pared en una población en la que suele no sospecharse este cuadro clínico. Desde luego, esta hipótesis no puede ser soportada por los datos aquí presentados y sólo representaría una explicación parcial para este fenómeno.

De manera novedosa, en nuestro trabajo analizamos ampliamente las estrategias terapéuticas utilizadas en el laboratorio de hemodinamia para realizar la angioplastia primaria de estos pacientes. El uso de aspiración manual de trombos ha demostrado su utilidad<sup>17</sup> y se encuentra ampliamente recomendado en las guías de práctica clínica actualmente vigentes<sup>18</sup>. Sin embargo, tal como lo muestran los datos de los pacientes mayores de 40 años, en nuestra realidad nacional es utilizado en alrededor del 25% de los casos<sup>19</sup>. Por el contrario, en esta serie de pacientes jóvenes la aspiración manual de trombos fue utilizada en más de la mitad de los pacientes, lo cual creemos que se corresponde con los hallazgos angiográficos de alta carga trombótica antes descritos. Más aún, en 4 pacientes, ésta fue la única estrategia terapéutica utilizada, consiguiéndose un buen resultado en todos ellos, sin eventos a largo plazo, y en 2 pacientes se utilizó estreptokinasa intracoronaria, una estrategia poco frecuente, pero que pareciera razonable en casos seleccionados<sup>20</sup>. En este sentido, creemos que el hallazgo de que en 10 pacientes no se utilizaran stents se condice con las características complejas de las lesiones trombóticas, toda vez que es conocido el resultado inferior que tiene el implante de endoprótesis coronarias en estos

casos<sup>21</sup>.

Los resultados favorables encontrados en cuanto a mortalidad al año en nuestra serie no debieran extrañar, ya que experiencias clásicas ya han descrito este hallazgo previamente<sup>2,22</sup>. Pareciera ser que el predominio de enfermedad de un vaso y la mayor reserva fisiológica de estos pacientes, capaces de resistir mejor un evento adverso como un IAM, podría influir en estas diferencias. Es así como en nuestra serie encontramos un sólo paciente fallecido. Su causa de muerte fue un accidente de tránsito, lo cual grafica el especial perfil de riesgo de estos pacientes, expuestos a condiciones más propias de los adolescentes y adultos jóvenes que de los pacientes mayores con patologías crónicas.

Pensamos que nuestra experiencia presenta algunas limitaciones que deben ser reconocidas al momento de analizar estos datos. Primero, se trata de un registro retrospectivo, con las falencias inherentes a este tipo de investigaciones. Si bien se hicieron todos los esfuerzos posibles para reducir los posibles sesgos, incluyendo seguimiento telefónico y en el registro civil, es posible que exista una sub-representación de eventos en el seguimiento. Por otro lado, no contamos con exámenes para confirmar el uso de cocaína, de modo que sólo confiamos en el dato anamnésico. Es posible que el uso de simpaticomiméticos sea aún mayor en esta población, especialmente considerando que sólo 5 enfermos reconocieron ingesta reciente de cocaína. En último término, las estrategias terapéuticas utilizadas fueron decididas según cada caso individual por el hemodinamista y no corresponden a un análisis metódico de diferentes estrategias terapéuticas. Por esto, los resultados presentados deben tomarse como generadores de hipótesis y de ninguna manera como confirmatorios de la posibilidad de evitar el uso de stents en estos pacientes.

Finalmente, en una población de pacientes jóvenes con IM con supradesnivel del segmento ST encontramos una alta prevalencia de tabaquismo y uso de cocaína, con lesiones complejas debidas a su alta carga trombótica y un buen resultado a mediano plazo, con escasos eventos cardiovasculares mayores y una mortalidad menor a la de los pacientes mayores.



## Referencias:

1. WARREN SE, THOMPSON SI, VIEWEG WVR. Historic and angiographic features of young adults surviving myocardial infarction. *Chest* 1979; 75: 667-670.
2. ZIMMERMAN FH, CAMERON A, FISHER L, NG G. Myocardial Infarction in Young Adults: Angiographic Characterization, Risk Factors and Prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-661.
3. ANDERSEN HR, NIELSEN TT, RASMUSSEN K, THUESSEN L, KELBAEK H, THAYSSSEN P, et al, for the DANAMI-2 Investigators. A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *N Eng J Med* 2003; 349: 733-742.
4. PINEDA J, MARÍN F, ROLDÁN V, VALENCIA J, MARCO P, SOGORB F. Premature myocardial infarction: clinical profile and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2008; 126: 127-129.
5. ISMAIL J, JAFAR TH, JAFARY FH, WHITE F, FARUQUI AM, Chaturvedi N. Risk factors for non-fatal myocardial infarction in young South Asian adults. *Heart* 2004; 90: 259-263.
6. CHEN L, CHESTER M, KASKI J. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest*. 1995; 108: 364-369.
7. CHUA SK, HUNG HF, SHYU KG, CHENG JJ, CHIU CZ, CHANG CM, et al. Acute ST-elevation Myocardial Infarction in Young Patients: 15 Years of Experience in a Single Center. *Clin Cardiol* 2010; 33: 140-148.
8. RYAN T, FAXON D, GUNNAR RM, KENNEDY JW, KING III SB, LOOP FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:529-545.
9. BARBASH GI, WHITE HD, MODAN M, DÍAZ R, HAMPTON JR, HEIKKILA J, et al. Acute myocardial infarction in the young—the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995; 16: 313-316.
10. WONG CP, LOH SY, LOH KK, LUENG ONG PJ, FOO D, HO HH. Acute myocardial infarction: Clinical features and outcomes in young adults in Singapore. *World J Cardiol* 2012; 4: 206-210.
11. HOLLANDER JE, TODD KH, GREEN G, HEILPERN KL, KARRAS DJ, SINGER AJ, et al. Chest pain associated with cocaine: an assessment of prevalence in suburban and urban emergency departments. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 671-676.
12. HOLLANDER JE, LEVITT MA, YOUNG GP, BRIGLIA E, WETLI CV, GAWAD Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 245-252.
13. LANGE RA, HILLS CD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-358.
14. EGRED M, VISWANATHAN G, DAVIS GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005; 81: 741-745.
15. BARBASH GI, WHITE HD, MODAN M, DÍAZ R, HAMPTON JR, HEIKKILA J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation*. 1993; 87: 53-58.
16. BURKART F, SALZMANN C. Angiographic findings in postinfarction patients under the age of 35. En Roskamm H; Myocardial Infarction at Young Age 1981. Springer-Verlag Berlin: 56-60.
17. SVILAAS T, VLAAR PJ, VAN DER HORST I, DIERCKX G, DE SMET B, VAN DEN HEUVEL FM, et al. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-567.
18. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI. Guidelines on Percutaneous With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients). *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
19. MARTÍNEZ A, NAZZAL C, MARTÍNEZ G, LINDEFJELD D, FAJURI A, GUARDA E, et al. Importancia del tiempo de evolución del infarto en la utilidad de la aspiración de trombos durante la angioplastia primaria. Presentado en XLVIII Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Diciembre 2011, Viña del Mar, Chile.
20. ARMSTRONG PW. Pharmacotherapy: Intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 67-69.
21. SINGH M, BERGER PB, TING HH, RIHAL CS, WILSON SH, LENNON RJ, et al. Influence of coronary thrombus on outcome of percutaneous coronary angioplasty in the current era. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1091-1096.
22. UHL GS, FARREL PW. Myocardial infarction at young age: risk factors and natural history. *Am Heart J* 1983; 105: 548-553.



## Compromiso cardíaco en pacientes con enfermedad de Fabry

María Griselda Gómez, Carmen Varas, Miguel Morales, Fernando Bonacic, Mariela Álvarez<sup>1</sup>, Ana Rojas<sup>2</sup>.

Hospital San Pablo, Coquimbo, Chile.

(1) Centro de Especialidades Médicas Coquimbo (CEMCO).

(2) TPM: técnico paramédico Hospital San Pablo, Coquimbo

Recibido 15 de noviembre 2011 / Aceptado 21 de marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 28-33

**Antecedentes:** La enfermedad de Fabry (EF) es un desorden lisosomal de transmisión ligada al cromosoma X debido al déficit de la enzima alfa galactosidasa A, con acumulación multisistémica de globotriaosilceramida (GB3). La afectación cardíaca reduce expectativa y calidad de vida.

**Objetivo:** Describir compromiso cardiológico de 38 pacientes con EF, diagnosticados y estudiados multidisciplinariamente. Destacar alta prevalencia en esta región.

**Método:** A partir de caso índice, se aplica encuesta y elabora familiograma de 5 familias. Estudio genético y enzimático de 65 sospechosos confirma 38 afectados (25 Mujeres y 13 hombres) evaluados multidisciplinariamente con Electrocardiograma, Ecocardiograma y exámenes de laboratorio.

**Resultado:** Compromiso cardiológico en 66% de adultos, no presente en niños. Cardiopatía hipertrófica (CH) fue el hallazgo cardiológico más frecuente

(56% de adultos) presente en 63% de los hombres y en 52% de las mujeres. En mayores de 40 años, 100% de hombres y 82% de mujeres están afectados. La edad promedio fue 38 en hombres y 57 en mujeres. Cardiopatía dilatada 26% en su mayoría asociado a CH. Insuficiencia valvular mitral leve en 47%, con predominio femenino, PR corto en 7 mujeres, fibrilación auricular 2 mujeres y 1 hombre, TPSV 1 mujer, BAV completo 1 hombre. Sin eventos coronarios.

**Conclusión:** La afectación cardíaca en nuestro grupo es similar a la reportada internacionalmente. Dada la alta prevalencia que tiene esta patología en nuestro medio, frente a un paciente no hipertenso con hipertrofia ventricular debería descartarse EF. Evaluación dermatológica y oftalmológica apoyaría diagnóstico presuntivo antes de confirmación enzimática o estudio genético.

**Palabras claves:** Enfermedad de Fabry, variante cardíaca, genética.

### Correspondencia:

Dra. María Griselda Gómez:  
Marbella 5008. Jardines de Peñuelas,  
Coquimbo.  
griseldamg@gmail.com .



## Cardiac involvement in patients with Fabry's Disease

Fabry's disease (FD) is a lysosomal disorder with an X chromosome linkage. It is related to a deficiency of alpha-galactosidase A, leading to multisystemic accumulation of globotriaosyl ceramide (GB3). Cardiac compromise reduces life expectancy. Herein we describe cardiac and systemic findings in 38 patients with FD.

**Methods:** A genetic and enzymatic characterization was obtained in all patients. FD was identified in 38 out of 65 screened subjects (25 females and 13 males), which belonged to 5 families identified from index cases. ECG and echocardiography was used to evaluate cardiac involvement.

**Results:** Cardiac involvement was present in 66% of adults and absent in all children. HVI was the most frequent abnormality observed in 56 of adults (63% in males, 52% in females). The pre-

valence of HVI increased with age reaching 100% in males and 82% in females aged 40 and older. Among other findings, cardiac dilatation was observed in 26%, mild mitral insufficiency in 47% and atrial fibrillation in 3 cases. No case of coronary artery disease was identified

**Conclusion:** Fabry's disease is more prevalent than usually suspected. Cardiac involvement is frequent, especially the presence of HVI. It should be investigated in all subjects with unexplained LVH, especially when associated to characteristic dermatologic and ophthalmologic findings. Confirmation of the diagnosis may be obtained through enzymatic and genetic studies.

**Keywords:** Fabry's disease, cardiac involvement, genetic linkage.

### Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es un error innato del catabolismo de los glicoesfingolípidos, de herencia ligada al cromosoma X, causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -gal A)<sup>1-6</sup>. La enzima  $\alpha$ -gal A es responsable de la hidrólisis de los residuos alfa-galactosil terminales de glucolípidos y glicoproteínas. Esta deficiencia ocasiona la acumulación progresiva de GB-3 en los lisosomas del glomérulo renal, las células epiteliales tubulares, las células miocárdicas, el sistema nervioso autonómico y las células de la córnea, así como del endotelio y músculo liso de las paredes vasculares<sup>1,2,3,5</sup>.

Afecta más a los hombres que a las mujeres: se calcula que 1 en 40.000 varones tienen la enfermedad de Fabry, mientras que la prevalencia se estima en 1:80.000 a 1:117.000 nacidos vivos<sup>1,4</sup>. Las mujeres eran consideradas portadoras asintomáticas, pero dicho concepto ha sido abandonado en base a estudios que han demostrado

también en ellas compromiso multiorgánico.<sup>1,2,3,5</sup>

Las primeras manifestaciones clínicas de esta enfermedad aparecen en la niñez con crisis de dolor intenso en manos y pies, hipohidrosis, fiebre intermitente y aparición de lesiones cutáneas de localización características, denominadas angioqueratomas. La enfermedad progresa en el tiempo, apareciendo luego compromiso miocárdico, cerebrovascular e insuficiencia renal, que resulta en la muerte prematura de estos pacientes.<sup>1,7,8,9</sup> Los síntomas y signos cardiovasculares incluyen palpitaciones, disnea, mareos, angina de pecho y fatiga.

La acumulación de GB-3 en el corazón lleva a un incremento del grosor de la pared ventricular, con hipertrofia, que en general es concéntrica, y menos frecuentemente con afectación de ventrículo derecho. La disfunción diastólica es un hallazgo frecuente. Se ha descrito hipoquinesia inferior basal en algunos casos.<sup>1</sup>

El compromiso valvular por cambios infiltrativos es más frecuente sobre válvula mitral. Las válvulas aparecen



engrosadas con insuficiencia de grado leve o moderado.

Las arritmias más frecuentes son taquicardia paroxística supraventricular y fibrilación auricular. Los defectos en la conducción como PR corto no se asocian a un haz accesorio sino a conducción A-V acelerada. Conforme aumenta la edad aparecen bloqueos de rama, bloqueo A-V y disfunción del nódulo sinusal. Puede producirse isquemia miocárdica que en general no se relaciona a obstrucción de arterias epicárdicas, sino a un aumento de las demandas de oxígeno en el miocardio hipertrófico, asociado a disminución de densidad capilar y aumento en la presión del llenado diastólico, con la consecuente disminución de la reserva coronaria.

El Electrocardiograma y ecocardiograma son una herramienta esencial y accesible para una aproximación diagnóstica. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de la deficiencia severa de la actividad enzimática de la  $\alpha$ -galactosidasa A (DBS) y en las mujeres con el examen genético.

Desde el año 2001 se encuentra disponible la terapia de reemplazo enzimático (TRE), la cual disminuye los depósitos de GB3 en los tejidos, modificando sustancialmente el pronóstico y calidad de vida de los pacientes<sup>2,4-6</sup>. La desventaja de la TRE es su alto costo. En Europa está aprobado el uso de agalsidasa alfa (0.2mg/kg cada dos semanas) y en EEUU la utilización de agalsidasa beta (1 mg/kg cada dos semanas)(6), disponible actualmente en Chile. Existe, además, un estudio clínico fase III del uso de chaperonas farmacológicas en pacientes que tienen cierto tipo de mutaciones.<sup>10</sup>

En Chile hay alrededor de 65 pacientes con enfermedad de Fabry. Estos pacientes están distribuidos principalmente en el Norte de Chile. En los últimos 3 años, en el Hospital San Pablo de Coquimbo (IV región), 6 pacientes fueron diagnosticados por presencia de lesiones en piel compatibles con angioqueratomas; en cuatro pacientes en diálisis, pesquisados durante evaluación pre trasplante renal y en dos pacientes que consultaron por las lesiones asociados a síntomas neurológicos de la enfermedad. Esta situación motivó la formación de un equipo multidisciplinario para el estudio integral de los pacientes e investigar la presencia de EF en los familiares, determinar el grado de compromiso orgánico y describir las mutaciones que causan la enfermedad en estas familias y, como desafío, obtener la terapia de reemplazo enzimático para los afectados.

### Método

Un Grupo interdisciplinario conformado por especialistas

(dermatóloga, nefrólogo, cardióloga, oftalmóloga y neurólogo) iniciaron el estudio de estos pacientes en el Hospital San Pablo de Coquimbo. Previa lectura y firma de consentimiento informado, se elaboró el familograma de 5 familias a partir de un caso índice con diagnóstico de EF (confirmados por DBS y/o microscopía electrónica en biopsia de piel o biopsia renal). Se encuestó a todos los familiares potencialmente afectados sobre sintomatología inherente a dicha enfermedad (trastornos de la sudoración, dolores en las extremidades inferiores o superiores, fiebre inexplicable, dolores articulares, cólicos intestinales, diarrea, aparición de manchas de color rojizo – violáceas en la piel, problemas cardíacos o renales, asma bronquial, mareos y acufenos).

Se seleccionaron 65 personas en quienes se extrajo sangre para determinación enzimática (DBS) (gota de sangre seca en papel de filtro) y genotipificación (5 ml de sangre) enviadas en dos grupos al Massachusetts General Hospital (USA).

Se consideraron como adultos a los mayores de 18 años. De las 65 muestras, se confirmó la EF en 42 pacientes; dos adultos y dos menores se retiraron voluntariamente del estudio.

A los pacientes confirmados se les realizó: evaluación clínica dermatológica, neurológica, oftalmológica, nefrológica y cardiológica. Exámenes de sangre y orina (hemograma y VHS, glicemia, uremia, electrolitos plasmáticos, creatinemia, ácido úrico, perfil lipídico, proteinemia, perfil hepático, sedimento urinario, proteinuria en muestra aislada), ecografía renal, escáner de cerebro (1 paciente), biopsia de piel con microscopía electrónica (2 pacientes), ECG de 12 derivaciones, Ecocardiograma bidimensional (Aloka 2000), Holter y test de esfuerzo (optativo). Se efectuó coronariografía en dos pacientes.

Se estableció como criterio de HVI al electrocardiograma índice de Sokolov mayor a 35 mm en adultos y mayor a 40 mm en niños y al Ecocardiograma septum interventricular o pared posterior mayor a 11 mm asociado a IMVI indexado a superficie corporal mayor a 118 gr/m<sup>2</sup> en hombres y 104 gr/m<sup>2</sup> en mujeres.

Se estableció como criterio de dilatación de ventrículo izquierdo un diámetro diastólico mayor a 55 mm y/o sistólico mayor a 37 mm.

Electrocardiograma (ECG): En el ECG se consideraron valores normales:: FC 60-100 latidos por min; PR: 120-200 mseg; QRS 70-110 mseg; QT corregido según la fórmula de Bazet (QTc B) < 450 hombres y < 470 mujeres; Índice Sokolow < 35 mm.



En las mediciones ecocardiográficas, según recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, se evaluaron los parámetros: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) 30-55 mm; septum interventricular en diástole (SIVD) < 11 mm; pared posterior VI (PPVI) < 11 mm; diámetro aurícula izquierda (DAI) 26-40 mm; índice de masa VI (IMVI) < 118 g/m<sup>2</sup> en hombres y < 104 en mujeres; tiempo de desaceleración mitral (TDM) 150-240 mseg; tiempo de relajación isovolumétrica mitral > 55 mseg; presión pulmonar sistólica (PPS) < 30 mm Hg. Fracción de eyección por fórmula de Teichholz: desde 55 a 76%.

### Resultados

Se diagnosticaron 38 pacientes con EF, 25 mujeres (65.8%) y 13 hombres (34.2 %). Ocho pacientes eran niños y 30 adultos (11 hombres – 19 mujeres).

La edad promedio en niños fue de 12 años<sup>9,16</sup>. La edad promedio en adultos fue de 39 años<sup>18-74</sup>, en ambos grupos con predominio femenino.

La mutación encontrada fue P259R en casi todos los pacientes, salvo un hombre con mutación W81X, considerada probablemente mutación de novo. Un 50% de las mujeres presentó un dosaje enzimático (DBS) normal, en ellas el diagnóstico fue confirmado por estudio molecular; en cambio, en el 100% de los hombres la DBS fue bajo rango normal.

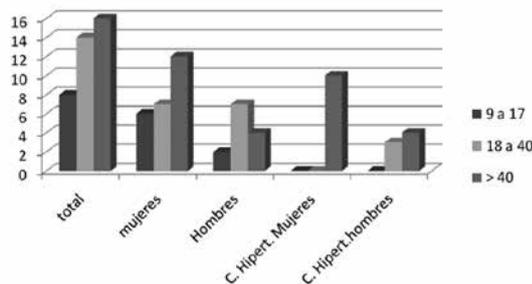
El compromiso cardiológico estuvo presente en el 66% de los pacientes adultos, no encontrándose hallazgos cardiológicos patológicos en los niños.

La cardiopatía hipertrófica (CH) fue el hallazgo cardiológico más frecuente, presente en 56% de los adultos (7 hombres y 10 mujeres) (fig 2). Si consideramos la prevalencia por sexo, el 63% de los hombres y el 52% de las mujeres presentaban hipertrofia cardíaca. En mayores de 40 años se observó que el 100% de hombres y el 82% de las mujeres estaban afectados, observándose mayor grado de hipertrofia conforme aumenta la edad. El promedio del SIV al ecocardiograma fue de 15 mm, y de 17 mm si consideramos sólo a los mayores de 45 años. La edad promedio de los pacientes con CH fue de 38 años (28-48) en los hombres y en las mujeres de 57 años (41-74). La HVI al ecocardiograma es en general simétrica, con aumento de refringencia en la zona central (foto 1), no evidenciándose aumento del gradiente en el tracto de salida de ventrículo izquierdo en estos pacientes. En algunos casos se observó aumento del gradiente en el tracto de salida de ventrículo izquierdo.

Nueve pacientes tenían HVI al ECG, todos ellos con HVI al ecocardiograma. En cambio, sólo 53% de los pacientes con HVI al ecocardiograma la tenían también en el ECG. De los pacientes sin HVI al ECG, 35% presentaba Bloqueo completo o incompleto de rama derecha. Sólo un paciente tenía ECG normal.

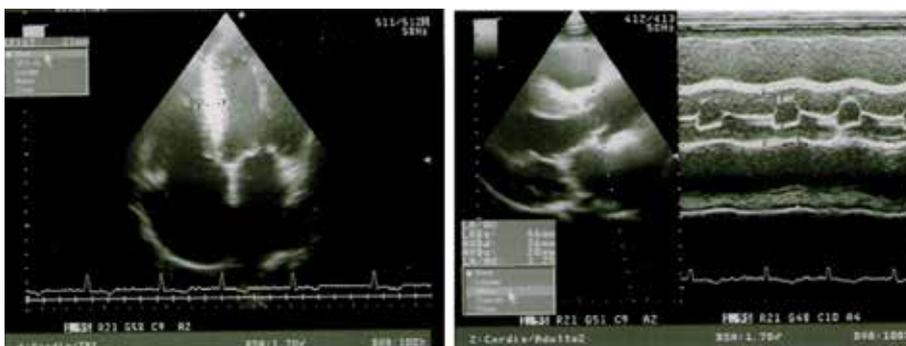
La cardiopatía dilatada estuvo presente en 8 pacientes adultos (26%) sin diferencias por sexo, 7 de los cuales

Figura 1. Distribución por edad y sexo, total y en pacientes con cardiopatía hipertrófica



En mayores de 40 años el 100% de hombres y el 82% de las mujeres están afectados. La edad promedio de los pacientes con CH fue de 38 años (28-48) en los hombres y en las mujeres de 57 años (41-74).

Figura 2. Ecocardiograma ilustrativo de HVI, con septum de 21mm en un paciente con Enfermedad de Fabry



Ecocardiograma en un paciente con EF: Hipertrofia ventricular izquierda con grosor septal de 21 mm



	total	hombres	mujeres
Pacientes adultos	30	11	19
HVI	17	7	10
Cardiopatía dilatada	7	3	4
Pr corto	7	0	7
Insuficiencia mitral leve	14	5	9
Arritmias	4	1	3
BCRD/ BIRD	6	0	6
Bloqueo A-V completo	1	1	0

estaban asociados a CH y cuatro de ellos en diálisis. El único paciente con cardiopatía dilatada sin hipertrofia asociada es el más joven del grupo (21 años) y presenta la mutación de novo.

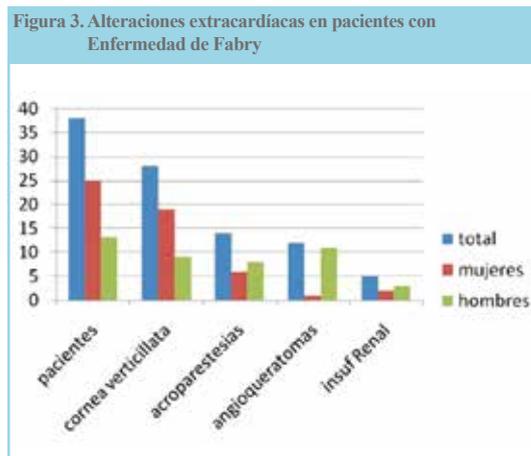
La fracción de eyección estuvo disminuida en 4 pacientes, tres mujeres y 1 hombre, todos ellos con dilatación e hipertrofia ventricular.

Se observó insuficiencia valvular mitral leve en 47%, con predominio femenino (55%) y PR corto en 7 mujeres (18%). Entre las arritmias se observó: TPSV 1 mujer (2.6%), Fibrilación auricular en 2 mujeres y en 1 hombre. BCRD: en 3 mujeres, BIRD: en 3 mujeres, BAV completo en 1 hombre (2.6%), que requirió marcapaso definitivo.

Dos pacientes con angina de pecho tenían coronarias angiográficamente normales. No se registraron eventos coronarios.

Entre los hallazgos extracardíacos destacó: depósitos corneales en 28 pacientes (73%) con predominio femenino (78%), angiokeratomas en 12 pacientes (31%) masculinos (ilustrado en la Figura 3). Hubo Insuficiencia Renal Crónica en 5 pacientes, 3 en Diálisis y uno trasplantado, todos ellos con compromiso cardíaco.

	total	mujeres	hombres
Pacientes	38	25	13
Cornea verticillata	28	19	9
Acroparestesias	14	6	8
Angioqueratomas	12	1	11
Insuf Renal	5	2	3



Las acroparestesias se manifestaron desde los 9 años y estuvieron presentes en el 67% de los pacientes, con predominio masculino. (Tabla 2).

### Discusión

La EF es una patología rara, subdiagnosticada y potencialmente letal que afecta a ambos sexos. Por razones desconocidas, en nuestra comuna (215.109 habitantes) se encuentra con mayor frecuencia (1/ 6000 habitantes). La existencia de TRE obliga a identificar precozmente los síntomas y signos sugestivos de la enfermedad para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

La afectación cardíaca es similar a la reportada internacionalmente y está presente en gran parte de los adultos, observándose similar incidencia en ambos sexos, con aparición más tardía en mujeres, en las cuales el grado de hipertrofia es tan severo como en los hombres.

El hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda al ecocardiograma tuvo una importante correlación con el electrocardiograma, salvo en los pacientes con bloqueo completo de rama derecha.

De las pacientes con PR corto, solo una no tiene CH, y en

Figura 4. Angioqueratomas, roseta peri-umbilical y genital, en un paciente con Enfermedad de Fabry (Gentileza: Dra Carmen Varas).





dos pacientes el PR corto fue hallado en ECG previos ya que actualmente están en fibrilación auricular.

Los cuatro pacientes con IRC terminal presentaron Cardiopatía hipertrófica y dilatada, en cambio sólo el 30% de los pacientes con CH presentaban disfunción renal.

Antes de este estudio a algunos de estos pacientes ya se les había realizado el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, pero no se había sospechado la EF. De allí la importancia de tenerla presente en el diagnóstico diferencial de Hipertrofia ventricular izquierda de origen desconocido, no hipertensiva, en pacientes jóvenes, apoyados por los síntomas extracardíacos. También sospecharla en aquellos pacientes con CH en diálisis cuya causa del daño renal no esté establecida.

Es de suma importancia apoyarse de la evaluación

dermatológica y oftalmológica, la cual nos permite una aproximación diagnóstica antes de solicitar los estudios enzimáticos y moleculares. También es importante el estudio de los familiares ya que en el caso de los pacientes hombres todas sus hijas estarán comprometidas, comparado con sólo el 50% en las mujeres.

Creemos que todavía existen en Chile, y sobre todo en el norte, pacientes con EF aun no diagnosticados, ya que estas familias son muy numerosas y, de acuerdo a la mutación encontrada, pertenecen a un antepasado común.

**Agradecimientos:** A la empresa farmacéutica Genzyme por la posibilidad de financiar la realización de determinación enzimática y el estudio molecular a nuestros pacientes.

## Referencias:

1. KAMPMANN C, LINHART A, BAEHNER F, PALECEK T, WIETHOFF CM, MIEBACH E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367-73.
2. DESNICK RJ, IOANNOU YA, ENG CM. a-Galactosidase a deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001; 3733-74.
2. THADHANIR, WOLF M, WEST ML, TONELLI M, RUTHAZER R, PASTORES GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-255.
3. ALROY J, SABNIS S, KOPP JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S134-S138.
4. ORTIZ A, OLIVEIRA JP, WANNER C, BRENNER BM, WALDEK S, WARNOCK DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 327-336.
5. TAHIR H, JACKSON LL, WARNOCK DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2609-2617.
6. WILCOX WR, BANIKAZEMI M, GUFFON N, WALDEK S, LEE P, LINTHORST GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry Disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65-74.
7. MACDERMONT KD, HOLMES A, MINERS AH. ANDERSON-FABRY DISEASE: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-60.
8. KAMPMANN C, LINHART A, BAEHNER F, PALECEK T, WIETHOFF CM, MIEBACH E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367-73.
9. KAMPMANN C, BAEHNER F, RIES M, BECK M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S147-9.
10. FAN JQ, ISHII S. Active site-specific chaperone therapy for Fabry Disease. *FEBS J* 2007; 274: 4962-71.
11. LINHART A, KAMPMANN C, ZAMORANO JL, SUNDERPLASSMANN G, BECK M, MEHTAA, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the International Fabry Outcome Survey. *Eur Heart J* 2007; 28: 1228-35.
12. LINHART A, ELLIOTT PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93: 528-35.



## Tratamiento endovascular de la coartación aórtica nativa y recurrente en pacientes mayores de 4 años: Resultados y complicaciones

Martín Valdebenito, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez, Nicolás Veas, Dante Lindefeld, Francisco Garay, Felipe Heusser, Daniel Springmüller, Alejandro Fajuri, Alejandra Flores, Francisco Vergara.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 12 de enero 2013 / Aceptado 21 de marzo 2013-04-10

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 34-39

**Objetivos:** Reportar nuestra experiencia en el tratamiento endovascular de la Coartación Aórtica (CoAo).

**Métodos:** Se revisaron los registros clínicos de los pacientes mayores de 4 años intervenidos por una CoAo nativa o recoartación en el Hospital Clínico de la Universidad Católica entre los años 2007 y 2012. Se realizaron estadísticas descriptivas y se utilizó el test de Wilcoxon signed rank, con una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** En ese período se realizaron 27 intervenciones en pacientes con CoAo. El promedio de edad fue 20.6 años (5 – 64); 8 (30%) eran mujeres y 8 (30%) menores de 14 años. Quince pacientes (55%) tenían una cardiopatía congénita asociada, de los cuales 9 (33%) tenían válvula aórtica bicúspide, 3 (11%) una comunicación interventricular (CIV) y 3 co-existencia de ambas entidades (11%). Nueve (33%) pacientes eran

hipertensos. En 20 (74%) pacientes la intervención fue sobre una coartación aórtica nativa y en 7 (26%) sobre una recoartación (2 con cirugía previa y 5 con angioplastia anterior). Se implantó un stent en 23 (85%) pacientes y se utilizó sólo balón en 4 (15%). En 26 pacientes (96%) se logró una reducción del gradiente a menos de 20 mmHg (gradiente pre 32 vs gradiente post 6 mmHg,  $p < 0,01$ ). Hubo complicaciones del sitio de punción en 3 pacientes (2 hematomas y 1 disección focal en el origen de la arteria ilíaca externa) y complicaciones mayores en 2 pacientes (disección aórtica tipo B) que requirieron tratamiento intervencional (uno percutáneo y uno quirúrgico). No hubo mortalidad en nuestra serie.

**Conclusiones:** La intervención endovascular es una opción de tratamiento efectiva para la CoAo.

**Keywords:** Coartación de la aorta, reparación endovascular.

**Correspondencia:**

Dr. Alejandro Martínez.  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares,  
Pontificia Universidad Católica de Chile,  
amartine@med.puc.cl



## Endovascular Repair of Native and Recurrent Aortic Coarctation in patients older than 4 years of age

**Aim:** There is an increasing interest in the endovascular therapy of both native and recurrent aortic coarctation (Aco). In this article we report the results of endovascular treatment of ACo in children and adults at our institution, from 2007 to 2012.

**Method and Results:** The clinical, angiographic and hemodynamic data of all patients submitted to endovascular repair of ACo at the Endovascular Therapy Center of the Catholic University Hospital were reviewed. Children under 4 years of age were excluded. A total of 27 subjects were included. Mean age was 20.6 years (range 5-64); 30% were females and 30% were under 14 years of age. 15 patients had associated congenital defects: bicuspid aortic valve (9), VSD (3),

or both VSD and bicuspid aortic valve (3). Hypertension was present in 33% of patients. 74% had endovascular repair of a native Aco and 26% of a re-coarctation (2 of them post surgical treatment and 5 post endovascular repair). 85% of cases had stent implantation. Repair resulted in a significant ( $p < 0.01$ ) decrease in aortic pressure gradient (mean 32 vs 6 mmHg). There was no mortality associated to the procedure. Two patients developed aortic dissection post procedure, successfully treated by surgery or endovascular repair. There were no instances of stent migration.

**Conclusion:** Endovascular repair is an effective means of correcting Aco. Potential complications need careful technique and monitoring during the procedure.

**Keywords:** Aortic coarctation, endovascular repair.

### Introducción

La Coartación Aórtica determina un aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo, hipertensión proximal y disminución de la perfusión en la parte inferior del cuerpo. Cuando no es corregida, su evolución natural se asocia a disminución de la sobrevida, fundamentalmente por complicaciones asociadas a la hipertensión arterial. La opción de tratamiento inicial fue la resección quirúrgica con anastomosis termino-terminal, descrito por primera vez por Crafoord en 1945<sup>1</sup>. Sin embargo, la cirugía conlleva riesgos mayores, por lo que en los últimos años su tratamiento endovascular ha ganado aceptación y actualmente es preferido en niños mayores de 4 años y adultos.<sup>2,3,4</sup>

En este artículo reportamos la experiencia en nuestro centro con el tratamiento endovascular de la coartación aórtica nativa y recurrente. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia del procedimiento, determinar sus complicaciones agudas y los factores de riesgo para su incidencia.

### Métodos

#### Pacientes

Se analizaron los registros de todos los pacientes intervenidos en forma endovascular por coartación aórtica con angioplastia, con o sin stent, en el Hospital Clínico de la Universidad Católica, entre los años 2007 y 2012.

La decisión de tratar de esta forma o con cirugía fue dependiente del tratante, sin un criterio definido para su elección.

Se incluyeron pacientes con Coartación aórtica nativa o recurrente alejada y localizada en el istmo. Se excluyeron pacientes menores de 4 años de edad.

Se analizó la información demográfica de los pacientes, los diagnósticos asociados, las características de la coartación aórtica y del procedimiento realizado, además de las complicaciones agudas encontradas.

### Definiciones

Coartación Aórtica: El estrechamiento del lumen aórtico, habitualmente inmediatamente distal a la subclavia izquierda, se consideró significativo cuando, además de la confirmación anatómica (por tomografía computada (TAC), Resonancia Magnética o ecocardiografía), se asoció a una diferencia de presión arterial sistólica (PAS) entre miembros superiores e inferiores  $> 20$  mmHg o un diferencial de PAS  $< 20$  mmHg en presencia de Hipertensión Arterial o Hipertrofia ventricular Izquierda (HVI).

Resultado Exitoso: Gradiente sistólico residual  $< 20$  mmHg posterior a la angioplastia, en ausencia de complicaciones mayores (muerte, requerimientos de cirugía, discapacidad permanente).

Complicaciones agudas: Complicaciones derivadas del



procedimiento que requirieron procedimientos o terapias adicionales durante la intervención, previo o posterior al alta hospitalaria. Estas fueron categorizadas como complicaciones de la pared aórtica, vasculares periféricas y técnicas.

**Complicaciones de la pared aórtica:** Incluyeron desgarras intinales, disección (incluyendo ruptura de la pared aórtica), o el desarrollo de un aneurisma.

**Aneurisma:** fue definido como una expansión de la pared aórtica > 10% del lumen nativo adyacente que no estaba presente previo a la intervención. Disección fue definida como una extravasación de contraste fuera del lumen del vaso, y desgarró intimal como un defecto de llenado observado dentro del lumen del vaso sin evidencia de extravasación fuera del lumen (proximal o distal al stent previamente instalado).

**Complicaciones vasculares periféricas:** Incluyeron accidentes vasculares encefálicos (AVE), embolias periféricas, o lesiones vasculares significativas que requirieron reparación quirúrgica o prolongación de la hospitalización.

**Complicaciones técnicas:** Incluyeron ruptura de balón o migración del stent fuera del balón, durante o después de la liberación.

### Análisis Estadístico

Se usaron estadísticas descriptivas, tales como media, desviación estándar y frecuencia, las que fueron calculadas para cada característica clínica y demográfica si era apropiada. Se utilizó el "signed rank test" de Wilcoxon para evaluar diferencias de variables con distribución no paramétrica. Se estableció  $p < 0.05$  como criterio de significación.

## Resultados

### Características de los pacientes

Todos los procedimientos se realizaron en el Centro

Tabla 1 Características de los Pacientes.

Tabla 1 Características de los Pacientes.	
<b>Sexo</b>	
Femenino	8 (30%)
<b>Distribución por Edad</b>	
4-9 años	6 (22%)
10-19 años	12 (45%)
20-29 años	3 (11%)
30-39 años	3 (11%)
> 40 años	3 (11%)
Promedio de Edad	20,6 (5 – 64)
Hipertensión Arterial	9 (33%)
Cardiopatía Congénita Asociada	15 (55%)
Válvula Aórtica Bicúspide (VAB)	9 (33%)
Comunicación Interventricular (CIV)	3 (11%)
VAB + CIV	3 (11%)
Síndrome de Turner	1 (3.7%)

de Terapia Endovascular del Hospital Clínico de la Universidad Católica. La primera intervención registrada en nuestro estudio se efectuó el 13 de Marzo del 2007 y la más reciente el 30 de Julio del 2012. Fueron realizadas 27 angioplastías para el tratamiento de la coartación aórtica nativa o recurrente dentro de ese período. Las características de los pacientes se señalan en la Tabla 1.

### Características de la Coartación

La Coartación Aórtica Nativa estuvo presente 20 pacientes (74%). De los 7 pacientes con coartación aórtica recurrente, 5 tuvieron angioplastías previas y los otros 2 habían sido operados (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la Coartación

Tabla 2. Características de la Coartación	
<b>Tipo de Coartación</b>	
Nativa	20 (74%)
Recurrente	7 (26%)
Angioplastía previa	5 (71%)
Cirugías previas	2 (29%)

### Procedimiento

En todos los casos la intervención se realizó por vía femoral y una vez retrogradada la coartación se instaló una guía semi-rígida en la arteria subclavia derecha o izquierda. En el 85% de los casos se implantó un stent. En estos casos, previo al implante se colocó un introductor largo a través de la coartación, para llevar el stent al sitio estenótico. En niños pequeños (menos de 35 Kg) o en los casos que tenían un stent previo, se realizó angioplastía sólo con balón. El diámetro de los dispositivos no superó el de la aorta proximal a la coartación. Para guiar la dilatación, en los primeros casos se obtuvo aortografía contrastada en múltiples proyecciones, pero desde el año 2010 se utiliza aortografía rotacional con reconstrucción y "roadmapping" 3D, lo que permite ahorrar tiempo de radioscopia y medio de contraste (Figura 1).

Figura 1: Uso de herramienta 3D roadmapping para el posicionamiento de stent en sitio de coartación aórtica.





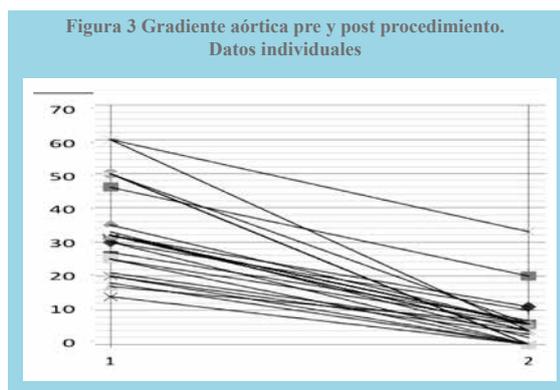
El cierre del acceso femoral se hizo con compresión manual o con dispositivo Prostar®. La estadía hospitalaria fue en promedio de 2,4 días (1-5 días), presentando una mayor estadía hospitalaria los pacientes que presentaron complicaciones. (Tabla 3).

Angioplastia con Stent	23 (85%)
Angioplastia sin Stent	4 (15%) *
Número de Stent (23)	
1	1 (93%)
2	2 (7%)
Tipo de Stent	
CP (recubierto)	14 (59%)
V12 (recubierto)	8 (33%)
Palmaz (no recubierto)	2 (8%)
Estadía Hospitalaria	2.4 días (1-5 días)

\*= 1 por bajo peso < 35 Kg. 3 por tener angioplastias con stent previas

### Éxito del Procedimiento

Se logró un resultado exitoso en 25 de los 27 pacientes (93%). En ellos, la gradiente sistólica entre la aorta ascendente y descendente bajó desde una media de 32 a 6 mm Hg ( $p < 0.01$ ) y no se presentaron complicaciones mayores. Figura 3.



Dos procedimientos fueron considerados no exitosos. Ambos requirieron de una cirugía adicional por complicaciones y en uno de ellos, además, no se llegó a un gradiente < 20 mmHg).

### Complicaciones

Se presentaron complicaciones en 5 de los 27 pacientes (18%). Sólo en 2 casos (7.4%), hicieron calificar al procedimiento como no exitoso y correspondieron a complicaciones de la pared aórtica.

**a) Complicaciones de la Pared Aórtica:** En 2 pacientes (7,4%) hubo complicaciones de la pared aórtica.

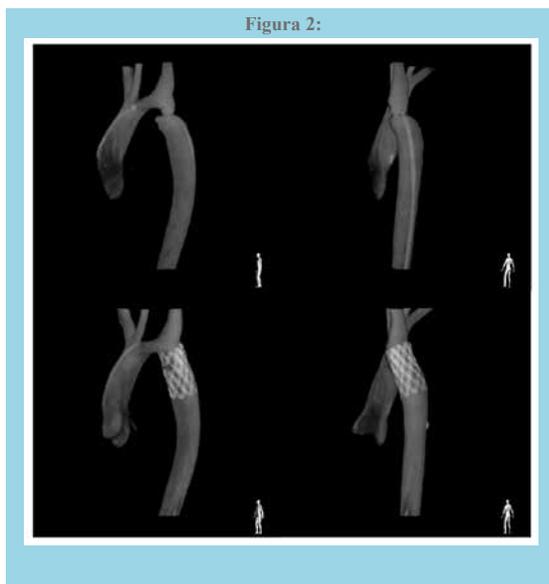


Imagen obtenida mediante una reconstrucción 3D de una aortografía rotacional en sala de hemodinamia. Muestra un paciente adulto con una coartación aórtica nativa a nivel del istmo con algún grado de hipoplasia del arco transverso, en sus proyecciones oblicua anterior izquierda y posterior, en su control basal y post angioplastia.

Ambos tuvieron una disección aórtica tipo B. Los dos se diagnosticaron después del alta hospitalaria. Uno se presentó con dolor torácico al día siguiente de su alta, comprobándose una disección que se extendía desde el extremo distal del stent hasta la aorta abdominal, y se trató con el implante de dos endoprótesis por vía endovascular. El segundo se manifestó como claudicación intermitente, semanas después de la intervención, cuando se demostró una disección desde el origen de las arterias renales hacia distal. Este paciente se trató con un bypass aorto-bifemoral, mediante cirugía abierta. Ambas se presentaron en pacientes de mayor edad (44 y 45 años) y coincidieron en el uso de un stent no recubierto (Palmaz).

**b) Complicaciones Vasculares Periféricas:** Se presentaron en 3/27 pacientes (11%). Dos correspondieron a hematoma del sitio de punción y una a disección focal en el origen de la arteria ilíaca externa, sin consecuencias.

No tuvimos complicaciones técnicas como migración del stent o ruptura de balón.

### Discusión

Esta experiencia confirma una alta tasa de éxito en el tratamiento percutáneo de la Coartación Aórtica. Se logró un resultado exitoso en un 93% de los casos, lo que es similar a lo reportado en series internacionales<sup>2,5,6</sup>. Sin embargo, este procedimiento no está libre de riesgos.



En esta serie, 2 pacientes (7%), presentaron como complicación una disección aórtica. Aunque ellos fueron finalmente tratados satisfactoriamente, por ser ésta una complicación potencialmente fatal, nos plantea la necesidad de prevenir su incidencia y de establecer métodos seguros para su diagnóstico.

La disección aórtica ha sido asociada con la angioplastia de la coartación, tanto con balón como con stent<sup>3,7</sup>. Puede ser debida a la disrupción de la íntima por el traumatismo de la pared aórtica en el sitio de dilatación, pero también puede deberse a lesiones provocadas por el avance de guías y catéteres. De hecho, en nuestra experiencia, en un paciente la disección se produjo desde el sitio de dilatación, en cambio en el otro se disecó la aorta abdominal, lejos de la coartación. Este segundo caso seguramente podría haber sido prevenido con mayor pulcritud técnica. El otro, en cambio, se debió directamente al traumatismo de la zona coartada, a pesar de haber sido prudentes en el diámetro del balón utilizado. Este caso, representa el 3,7% de nuestra población total, pero ocurrió en uno de los tres pacientes mayores de 40 años.

Al igual que en otras series y en reportes de casos, la mayor edad parece tener un rol importante en complicaciones de este tipo<sup>8,9,10,11</sup>. Puede favorecerse por una distensibilidad disminuida de la pared aórtica que se produce solo con la mayor edad<sup>12,13</sup>, pero además por los cambios de la pared aórtica producto de la coartación. Probablemente, por los trastornos del flujo secundarios, la coartación conduce en el tiempo a cambios degenerativos de la pared, como adelgazamiento, necrosis media quística y calcificación<sup>14</sup>. Estas condiciones harían que la aorta del adulto sea menos "tolerante" a la expansión comparado a una aorta de un niño o adolescente. Existe un reporte<sup>6</sup> que plantea una evaluación previa con eco intravascular en pacientes de alto riesgo, con la esperanza de identificar segmentos enfermos de la aorta (necrosis media quística, nódulos calcificados) y cambiar la aproximación del procedimiento. Por otra parte, aunque no se ha comprobado, se sospecha que el uso de stent cubierto puede disminuir esta complicación; de hecho, en nuestros 2 casos en que se presentó usamos stent no cubierto. Por lo tanto, basados en nuestra experiencia, recomendamos usar stent cubierto y ser más cautos con la dilatación en los pacientes mayores. A esta edad puede ser

más prudente el objetivo hemodinámico que la resolución angiográfica de la estenosis.

En nuestra experiencia fue llamativo que en los 2 casos la disección de la aorta se diagnosticó después del alta. Esta alteración no se observó en la angiografía de control posterior al implante. Probablemente la calidad de las imágenes obtenidas no fue suficiente para verla. Por lo anterior, en la actualidad recomendamos realizar angiografía con reconstrucción 3D o angio-TAC, para evaluar el procedimiento.

Desde el punto de vista de otras complicaciones, afortunadamente no tuvimos casos de AVE ni de embolias periféricas. Se registraron lesiones vasculares significativas en 1 paciente con una disección focal en el origen de la arteria ilíaca externa y en otros 2 pacientes hematomas del sitio de punción que requirieron compresión y observación, sin necesidad de transfusiones. Tampoco tuvimos complicaciones técnicas en los procedimientos. En este sentido, una de las complicaciones que se han descrito es la migración del stent, con una incidencia entre 0% a 6.1% en otros reportes.<sup>2,5,7</sup> La segunda complicación técnica descrita es la ruptura del balón durante la liberación del stent. Reportes describen esta complicación entre 0-4% de los casos.<sup>2,5,7</sup>

Por último, es importante recalcar que en esta publicación sólo reportamos los resultados y complicaciones precoces del procedimiento. No hemos completado el seguimiento, pero sabemos, por otras series, que tal como ocurre con la intervención quirúrgica, la reparación endovascular se asocia a complicaciones alejadas, como recoartación y formación de aneurisma. La incidencia de estas complicaciones, aunque no se conoce con exactitud, fluctúa entre el 1 y el 15%, dependiendo de la técnica utilizada. Aparentemente, su aparición disminuye significativamente con el uso de stents, particularmente con stents cubiertos<sup>15</sup>, pero aun así, estos pacientes deben ser seguidos con imágenes.

En suma, nuestra experiencia confirma que el tratamiento endovascular de la coartación aórtica, aunque potencialmente de riesgo, tomando las precauciones en la técnica y evaluación comentadas, debería ser elegible en la mayoría de los pacientes con esta patología.



## Referencias:

- 1 CRAFOORD C, NYLIN G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1945; 14:347-361.
- 2 HAMDAN MA, MAHESHWARI S, FAHLEY JT, HELLENBRAND WE. Endovascular stents for coarctation of the aorta: Initial results and intermediate-term follow up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1518-1523.
- 3 JOHNSTON TA, GRIFKA RG, JONES TK. Endovascular stents for the treatment of coarctation of the aorta: Acute results and follow-up experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:499-505.
- 4 SHAHL, HIJAZI Z, SANDHU S, JOSEPHA, CAO QL. Use of endovascular stents for the treatment of coarctation of the aorta in children and adults: Intermediate and midterm results. *J Invas Cardiol* 2005;11:614-618.
- 5 HARRISON DA, MCLAUGHLIN PR, LAZZAM C, CONNELLY M, BENSON LN. Endovascular stents in the management of coarctation of the aorta in the adolescent and adult: One year follow up. *Heart* 2001;85:561-566.
- 6 PEDRA CA, FONTES VF, ESTEVES CA, ARRIETA SR, BRAGA SL, JUSTINO H, et al. Use of covered stents in the management of coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol* 2005;26: 431-439.
- 7 SUAREZ DE LEZO J, PAN M, ROMERO M, MEDINA A, SEGURA J, LAFUENTE M, et al. Immediate and follow-up findings after stent treatment for severe coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 1999;83:400-406.
- 8 KORKOLASJ, TCHERVENKOV CI, SHUM-TIM D, ROYN. Aortic rupture after stenting of a native coarctation in an adult. *Ann Thorac Surg* 2002;74:936.
- 9 VARMA C, BENSON LN, BUTANY J, MCLAUGHLIN PR. Aortic dissection after stent dilation for coarctation of the aorta: a case report and literature review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;59:528-535.
- 10 CHESSA M, CARROZZA M, BUTERA G, PIAZZA L, NEGURA DG, BUSSADORI C, et al. Results and mid-long-term follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 2005;26:2728-2732.
- 11 FEJIC Z, VAN OORT A. Fatal dissection of the descending aorta after implantation of a stent in a 19 year old female with Turner syndrome. *Cardiol Young* 2005;15:529-531.
- 12 KUECHERER HF, JUST A, KIRCHHEIM HR. Evaluation of aortic compliance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278: H1411-H1413.
- 13 LAKATTA E. Age-associated cardiovascular changes in health: Impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Failure Rev* 2002;7:29-49.
- 14 ISNER JM, DONALDSON RF, FULTON D, BHAN I, PAYNE DD, CLEVELAND RJ. Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation* 1987;75:689-695.
- 15 BRUCKHEIMER E, CARDOSO CA. Stenting options for coarctation of the aorta. *Intervent Cardiol Clin* 2013;2:115-129



# Impacto de la longitud del introductor en procedimientos coronarios transradiales: Estudio clínico randomizado analítico.

Patricio Maragaño<sup>1</sup>, Claudio Pacheco<sup>1</sup>, Gonzalo Ramírez<sup>a</sup>, Cristina Cerro<sup>1,b</sup> y Nicolás García<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Unidad Hemodinamia Hospital Regional de Talca

<sup>a</sup> Interno Medicina Universidad Católica del Maule

<sup>b</sup> Enfermera Unidad Hemodinamia Hospital Regional de Talca

Recibido 27 de diciembre 2012 / Aceptado 21 de marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 40-45

**Objetivos:** El objetivo principal del estudio fue conocer el impacto de la longitud del introductor en la aparición de vasoespasmio radial en pacientes sometidos a cateterización coronaria. Los objetivos secundarios fueron conocer la relación entre la longitud y dolor al retirarlo, tiempo de procedimiento, radiación y analizar los factores de riesgo sugeridos para espasmo radial.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio clínico randomizado analítico de 99 pacientes con indicación de cateterización coronaria. Se randomizaron a dos grupos y se les realizó el procedimiento con diferentes longitudes de introductor (25cm y 10cm), ambos con cubierta hidrofílica. Se registró el tiempo de procedimiento, dosis de radiación, radioscopia, dolor al retirar el introductor y vasoespasmio radial.

**Resultados:** En el total de pacientes el procedi-

miento fue exitoso. Del total de pacientes, en 12 se observó espasmo radial, encontrándose una menor incidencia de vasoespasmio (18,75% vs 5,88%,  $p = 0,005$ ) y menor dolor al retirar el introductor (43,75% vs 21,57%,  $p = 0,018$ ) en pacientes con introductor corto. No se observaron diferencias entre ambos grupos en relación a los otros factores. Diabetes y género femenino se mostraron como predictores independientes de vasoespasmio radial en pacientes sometidos a procedimientos coronarios transradiales.

**Conclusiones:** El uso de un introductor corto disminuye la incidencia de vasoespasmio radial y dolor al retirar el introductor durante procedimientos coronarios transradiales.

**Palabras claves:** Angiografía coronaria, Angioplastía, Vaso espasmo.

## Correspondencia:

Dr. Gonzalo Ramírez Guerrero  
Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule  
ramirezguerrero.g@gmail.com



## Abstract: Impact of introducer length in trans-radial coronary interventions: a clinical randomized study

**Aim:** Radial artery spasm producing severe pain is the most common complication of trans-radial approach for coronary artery catheterization. It remains unclear whether the length of the introducer is related to this complication. The aim of this study was to assess the impact of introducer length on radial artery spasm and, also, to identify variables associated to this complication.

**Methods and results:** 99 patients were randomized to receive either a long (25 cm) or a short (10 cm) introducer for coronary catheterization. Both types of introducer were hydrophilic coated. The procedure was successful in all subjects. Radial artery spasm de-

veloped in 12 patients, 18.8% of those receiving a long introducer vs 5.9% of those receiving the short one ( $p=0.005$ ). Corresponding values for sheath retrieval pain were 21.6% and 43.8%, respectively ( $p=0.018$ ). No between-group difference was observed in radiation dose, radioscopy time and total procedure time. Diabetes and female gender were predictors of radial artery spasm.

**Conclusion:** Use of a shorter hydrophilic coated introducer resulted in a lesser incidence of radial artery spasm and associated pain, during coronary catheterization.

**Key words:** vasospasm, angiography, cardiac catheterization

### Introducción

Desde que Campeau comenzó con la técnica de acceso transradial (ATR) para la realización del cateterismo cardíaco en 1989, cada vez está siendo adoptado por más cardiólogos intervencionistas<sup>1</sup>. Se ha documentado las ventajas de este acceso por sobre el acceso femoral en términos de ofrecer mayor seguridad y comodidad para el paciente al disminuir las complicaciones locales, menor hemorragia, eventos isquémicos y malestar con tasas similares de éxito en el procedimiento y deambulación precoz<sup>2,3</sup>. Sin embargo, la complicación más común del ATR es el espasmo de la arteria radial, el cual tiene una incidencia de un 14,7%, causando un significativo malestar en el paciente y disminuyendo la tasa de éxito del procedimiento<sup>4</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar un espasmo radial no se considera el impacto que podría tener el largo del introductor. Existe sólo un estudio al respecto<sup>5</sup>, y la decisión del largo del introductor se basa en consideraciones empíricas

El objetivo principal del estudio fue conocer el impacto de la longitud del introductor en la aparición de espasmo arterial radial, así como en el tiempo de

radioscopia, dosis de radiación y el tiempo total del procedimiento. Dentro de los objetivos secundarios se deseaba conocer la incidencia total de espasmo radial en nuestra población, la relación entre la longitud del introductor y el dolor al retirarlo y analizar los factores de riesgo actualmente sugeridos para espasmo radial.

### Material y Métodos

Un total de 99 pacientes considerados para intervención de cateterismo cardíaco por vía transradial, entre septiembre de 2011 y marzo de 2012 fueron seleccionados para participar en el estudio, obteniendo el consentimiento informado de todos los pacientes previamente. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes que requerían procedimiento de urgencia, hemodinámicamente inestables, con una fístula arteriovenosa en el antebrazo o que se negaran a participar.

Se realizó un estudio clínico prospectivo randomizado analítico, asignando a los pacientes aleatoriamente a dos grupos con diferentes longitudes de introductor, usando una tabla estándar de randomización. Los introductores podía ser de dos tipos: un introductor largo de 25cm y un introductor corto de 10cm, ambos



Pinnacle Terumo® (Terumo Interventional Systems, Somerset, New Jersey), con cubierta hidrofílica. Los introductores utilizados en este estudio (99) fueron donados por Terumo Interventional System, quienes no se involucraron en el diseño del estudio, recolección y análisis de los datos o en la redacción de este artículo.

El abordaje por vía radial es el acceso de elección en nuestro centro. Al ingreso al pabellón el brazo del paciente se ubicó en posición anatómica con la muñeca hiperextendida. Se aplicó anestesia local con lidocaína al 2% después de preparar la piel del sitio de punción. La canulación arterial se realizó mediante técnica de Seldinger con una aguja de 21-gauge, por la cual se introdujo una guía de 0,118 pulgadas de nitinol con punta de platino. Se introdujo un introductor de 6F, de longitud 10 o 25 cm modelo Pinnacle Terumo®, por el cual se administraron 5.000 U de heparina. Se evitó el uso rutinario de un agente espasmolítico para disminuir el impacto que éste podría tener en el espasmo arterial. Esto es una práctica estándar en nuestra institución. Sólo se usaron agentes espasmolíticos (Verapamilo 5 mg) en los casos de espasmo radial. El resto del procedimiento se realizó acorde a la preferencia del operador. Se midió el tiempo total del procedimiento, desde la punción arterial hasta la última inyección. Junto a esto se registró la dosis de radiación y el tiempo de radioscopia total. El introductor fue retirado al finalizar el procedimiento y la hemostasia se logró en el laboratorio de cateterización a través de un mecanismo de compresión.

#### Criterios de espasmo radial

El espasmo de la arteria radial fue definido clínicamente por dolor percibido por el paciente o dificultad percibida por el operador durante la inserción, manipulación y retiro del introductor o el catéter.

Los operadores reportaron el espasmo en las siguientes condiciones: el paciente refirió dolor continuo en el antebrazo; el paciente refirió dolor en el antebrazo sólo durante la manipulación del catéter; el paciente reportó dolor en el antebrazo durante la inserción o retiro del introductor, y también cuando la rotación /manipulación del catéter fue difícil durante el procedimiento y cuando se notó resistencia

aumentada durante el retiro del introductor. Se definió como espasmo arterial cuando se presentaron al menos dos de los criterios, o sólo uno si fue necesario administrar vasodilatadores intra-arteriales.

Los pacientes reportaron el dolor percibido al retirar el introductor bajo la siguiente puntuación: 1 = Sin dolor, 2 = Dolor leve, 3= Dolor moderado y 4 = Dolor intenso.

Se consideró espasmo radial cuando el paciente reportó dolor moderado a intenso al retirar el introductor

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS 17.0 y STATA: Data Analysis and Statistical Software. Las variables continuas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar y las categóricas en porcentajes. Tras dividir a la población en 2 grupos según la longitud del introductor, se comparó el valor de las variables mediante el test de Student para las continuas y la prueba de  $\chi^2$  para las categóricas, y se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ . Se utilizó un modelo de regresión logística para las variables a estudiar como predictores de espasmo radial. Las variables incluidas en el modelo fueron la edad, género, IMC, diabetes, hiperlipidemia, HTA, tabaquismo y tiempo del procedimiento.

## Resultados

La población estudiada compuesta por 99 pacientes, intervenidos entre Septiembre del 2011 y Marzo del 2012, presentó un promedio de edad de 61,5 años, de los cuales 68 (68,7%) pacientes fueron hombres. En relación a factores de riesgo cardiovasculares, 67 (67,7%) eran hipertensos, 16 (16,2%) tenían dislipidemia, 17 (17,2%) eran fumadores y 28 (28,3%) eran diabéticos. En 51 pacientes, correspondiente al 51,5%, se utilizó un introductor corto. El tiempo promedio desde la punción arterial hasta la última inyección de contraste fue de  $11,43 \pm 7,15$  minutos y la cantidad de radiación total fue de  $2855 \pm 1381$  uGym<sup>2</sup>. De toda la población estudiada, se reportó una incidencia de espasmo radial en 12 (12,1%) de los pacientes.

Las características clínicas de la población incluida, distribuidas según la longitud del introductor radial se exponen en la Tabla 1. No hubo diferencias



significativas entre ambos grupos.

En los 99 (100%) pacientes, el procedimiento fue

**Tabla 1. Características generales de los pacientes sometidos a Catezación Coronaria Transradial en la Unidad de Hemodinamia del Hospital Regional de Talca, septiembre de 2011 - marzo de 2012 . Comparación Grupo Introductor “Largo” vs “Corto”.**

Variabes	Largo (n=48)	Corto (n=51)	p Value
Edad (años)	59,73±11,70	63,14±10,86	0,068
IMC (kg/m2)	28,32±3,26	27,44±3,29	0,907
Sexo Masculino	32 (66,7%)	36 (70,6%)	0,674
Dislidemia	8 (16,7%)	8 (15,7%)	0,895
Hipertensión Arterial	29 (60,4%)	38 (74,5%)	0,134
Tabaquismo	8 (16,7%)	9 (17,7%)	0,897
Diabetes Melitus	12 (25%)	16 (31,4%)	0,482

Valores: promedio ± SD o n (%), IMC: índice de masa corporal

exitoso. Sólo en 1 paciente se cambio a vía femoral por haberse generado un vasoespaso severo.

Se observó la presencia de espasmo radial en 9 (18,8%) pacientes en los que se utilizó un introductor largo y en 3 (5,9%) pacientes en los que fue utilizado un introductor corto (p=0,05).

El dolor referido por el paciente al retirar el introductor (incluyendo todos los niveles de dolor evaluados), fue significativamente mayor en el grupo con introductor largo. Veintiún pacientes refirieron dolor, y de este grupo, 9 (18,8%) en la categoría moderado-severo, en comparación con el grupo de introductor corto, que en 11 pacientes refirió dolor, de los cuales sólo 2 fueron de carácter moderado; el resto fue leve. La diferencia entre ambos grupos fue significativa (p=0.019).

No se observó diferencia significativa entre ambos grupos en relación a la cantidad de radiación total y el tiempo hasta la última inyección de contraste (Tabla 2).

Tabla 3. Factores independientes de Espasmo Radial			
Variabes	Espasmo (n=12)	No espasmo (n=87)	
Sexo			
Femenino	9 (29,03%)	22 (70,97%)	
Masculino	3 (4,41%)	65 (95,59%)	<0,001
Diabetes	7 (25,00%)	21 (75,00%)	0,014

Valores: promedio ± SD o n (%)

Como predictores de espasmo radial se identificó a la DM y al género femenino, no así la edad, IMC, HTA, dislipidemia ni tabaquismo (Tabla 3)

Tabla 2. Resultados de la población estudiada			
Variabes	Largo (n=48)	Corto (n=51)	p Value
Espasmo Radial	9 (18,75%)	3 (5,88%)	0,050
Dolor al retiro	21 (43,75%)	11 (21,57%)	0,018
Tiempo procedimiento (min)	10,79 ± 5,04	12,04 ± 8,71	0,196
Dosis Radiación (uGym2)	2923,99 ± 1414,45	2815,43 ± 1359,69	0,646
Radioscopia	4,69 ± 3,56	4,54 ± 4,65	0,571

Valores: promedio ± SD o n (%)

## Discusión

A pesar de las ventajas del ATR, éste tiene limitaciones, como una prolongada curva de entrenamiento, que resulta en una mayor exposición a radiación y el espasmo de la arteria radial. La arteria radial se caracteriza por ser un vaso con gran espesor de la pared debido a la gran cantidad de células musculares lisas dispuestas en capas concéntricas. Este factor anatómico, junto a la alta concentración de receptores alfa-1 genera que esta arteria tenga una mayor sensibilidad al espasmo comparada con otros vasos arteriales<sup>6</sup>. Existen pocos estudios que han analizado factores de riesgo implicados en el espasmo radial, reconociendo que el factor más importante podría ser una variación anatómica de la arteria radial<sup>7</sup>. Sin embargo, la posible relación que podría tener el vasoespaso con la longitud del introductor sólo ha sido estudiada en un estudio previo, el cual no encontró una relación significativa entre estas variables<sup>5</sup>. La importancia de conocer los factores que se asocian al vasoespaso radica en que junto a la falla en puncionar la arteria radial, son las principales causas de falla del procedimiento<sup>7</sup>. Sumado a esto, el vasoespaso provoca un mayor dolor en el antebrazo los días siguientes a la intervención y el trauma físico endotelial que predispone a la formación de un trombo que posteriormente podría provocar la obstrucción de la arteria radial y, por consiguiente, problemas en un futuro procedimiento de cateterismo o en la necesidad de generar una fístula arteriovenosa para hemodiálisis. Sin embargo, una obstrucción persistente se observa sólo en el 6,9% de los pacientes<sup>5,8</sup>. Por estas razones, el objetivo principal de nuestro estudio fue analizar el impacto de la longitud del introductor en la incidencia de espasmo radial durante procedimientos coronarios transradiales.



En nuestro estudio la tasa de vasoespasmó fue 12,1%, valor que se asemeja al obtenido en otros estudios<sup>4</sup>. Sin embargo, una limitación común en los estudios de espasmo radial y posteriores conclusiones es la subjetividad de los criterios diagnósticos.

En el grupo de pacientes sometidos al procedimiento con introductor largo, 18,75% desarrollaron espasmo radial comparado con sólo el 5,88% del grupo de introductor corto que reportó vasoespasmó. Este resultado fue similar al observado en relación al dolor al retirar el introductor, reportándolo 43,75% de los pacientes del grupo largo comparado con 21,57% del grupo corto. Tanto la diferencia en la presencia de vasoespasmó como de dolor entre ambos grupos fue estadísticamente significativa. Este resultado difiere del encontrado por Rathore et al. Una posible explicación a esta diferencia es que en nuestro estudio sólo se utilizó introductores con cubierta hidrofílica, a diferencia del estudio de Rathore et al, en el cual se utilizó introductores con y sin cubierta hidrofílica.

Nuestro grupo también analizó predictores de espasmo radial en un procedimiento coronario transradial, actualmente señalados en la literatura. Se describe que la edad, género femenino IMC y diabetes mellitus serían factores que predicen el vasoespasmó. Específicamente se asocia a pacientes más jóvenes, de bajo IMC y en su mayoría mujeres<sup>5, 8</sup>. En relación a estos factores, nuestra población que presentó espasmo radial fue en un 29% mujeres y un 25% diabéticos. Sólo estos factores fueron significativos en relación a predecir esta complicación, siendo un resultado concordante con estudios previos y posiblemente se deba a que anatómicamente, como ha sido reportado,

las mujeres tienen un menor diámetro de la arteria radial, lo cual se ha señalado como un factor predictor de vasoespasmó radial<sup>9</sup>.

La limitación más importante en nuestro estudio es el uso de criterios subjetivos para el diagnóstico de espasmo radial; sin embargo, para atenuar este factor se establecieron criterios diagnósticos en base a las distintas manifestaciones que podría tener el espasmo radial durante el procedimiento. En la literatura se ha encontrado una asociación entre las medidas objetivas y subjetivas para definir espasmo radial<sup>10</sup>.

La segunda limitación fue que el estudio realizado fue ciego simple, lo que podría generar un sesgo de información en relación al diagnóstico de vasoespasmó; sin embargo, entre otros criterios, se utilizó el dolor al retirar el introductor, dato referido por el paciente.

### Conclusiones

Este estudio randomizado permite concluir que el uso de introductor de corta longitud (10 cm) con cubierta hidrofílica se asocia a menor incidencia de espasmo de la arteria radial y a menor dolor durante el procedimiento. Ello se obtuvo sin un aumento del tiempo de procedimiento ni de la magnitud de la exposición a radiación. También hemos identificado que el género femenino y la DM son predictores independientes de espasmo arterial radial. En relación a la dislipidemia, hipertensión, tabaquismo y edad no se encontró una asociación estadística significativa con el espasmo radial.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a Carola Orrego por su excelente asistencia técnica.



## Referencias:

- 1 RAO S, COHEN M, KANDZARI D, BERTRAND OF, GIL-CHRIST IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2187-95.
- 2 VOROBCHUK A, KONYI A, ARADI D, HORVATH IC, UNGI I, LOUWARD Y, et al. Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: systematic overview and meta-analysis. *Am Heart J*. 2009; 158: 814-21.
- 3 JOLLY SS, AMLANI S, HAMON M, YUSUF S, PHIL M, Mehta S. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009; 157:132-40.
- 4 HILDICK-SMITH DJ, LOWE MD, WALSH JT, LUDMAN PF, STEPHENS NG, SCHOFIELD PM, et al. Coronary angiography from the radial artery-experience, complications and limitations. *Intern J Cardiol*. 1998; 64: 231-9.
- 5 RATHORE S, STABLES R, PAURIAH M, HAKEEM A, MILLS JD, PALMER ND, et al. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010; 3:475-83.
- 6 HE GW, YANG CQ. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109: 797-715.
- 7 KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ, ODEKERKEN D, SLAGBOOM T, WEIKEN RVD. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the ACCESS study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:1269-75
- 8 RUIZ-SALMERÓN R, MORA R, VÉLEZ-GIMÓN M, ORTIZ J, FERNÁNDEZ C, VIDAL B, et al. Espasmo radial en el cateterismo cardíaco transradial. Análisis de los factores asociados con su aparición y de sus consecuencias tras el procedimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:504-11.
- 9 JIA DA, ZHOU YJ, SHI DM, LIU YY, WANG JL, LIU XL, et al. Incidence and predictors of radial artery spasm during transradial coronary angiography and intervention. *Chin Med J*. 2010; 123:843-47
- 10 KIEMENEIJ F, AIDER B, ECCLESHALL S, LAARMAN G, SLAGBOOM T, VAN DER WEIKEN R. Measurement of radial artery spasm using an automatic pull back device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001; 54:437-41.



## Estudio preliminar de índices ecocardiográficos que permitan optimizar la indicación de resonancia cardíaca en pacientes con Tetralogía de Fallot reparada.

Myriam Ferreiro<sup>1</sup>, Lida Toro<sup>1</sup>, Marcelo Anđia<sup>2</sup>, Pamela Zelada<sup>1</sup>, Alex Alcántara<sup>1</sup>, María Elisa Castillo<sup>1,2</sup>, Rosa Lagos<sup>1</sup>, Sandra Bareño<sup>1</sup>, Sergio Uribe<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río,

<sup>2</sup> Departamento de Radiología y Centro de Imágenes Biomédicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 4 de enero 2013 / Aceptado 25 de marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 46-50

**Introducción:** La Tetralogía de Fallot reparada (TOFr) a largo plazo evoluciona frecuentemente con insuficiencia pulmonar (IP). La resonancia magnética cardíaca (RMC) juega un rol fundamental en la indicación de recambio valvular pulmonar destinada a evitar las complicaciones de la IP.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es buscar qué índice(s) ecocardiográfico(s) permite(n) identificar a los pacientes con TOFr que tienen VD dilatado y fracción de eyección (FE) disminuida en la RMC.

**Método:** En 20 pacientes (9 mujeres, 8-25 años, promedio 15,8 años) con TOFr se realizó ecocardiograma (ECO) y RMC en el Hospital Sótero del Río. Por ECO se obtuvieron mediciones de excursión sistólica máxima anular tricuspídea (TAPSE), onda s tisular, aceleración miocárdica isovolumétrica (IVA), y grado de IP (leve, moderado o severo). Por RMC se midieron la FE, volumen fin de diástole (VFD) del VD y fracción de regurgitación de la arteria pulmonar (FR). Se realizó un análisis estadístico multivariado.

**Resultados:** No se obtuvo ninguna correlación entre algún parámetro de ECO versus VFD o FE del VD.

Sin embargo, se encontró un modelo basado en el TAPSE e IP que en nuestros pacientes pudo predecir el VFD del VD con un  $r^2 = 0.6$ . ( $VDF-VD = 8.60 * TAPSE + 36.19 * IP - 77.213$ ). Al comparar la IP con la FR se encontró que la ecografía puede distinguir correctamente aquellos casos que tienen IP leve de severa ( $p < 0.001$ ), o moderada de severa ( $p = 0.004$ ), pero no puede diferenciar con significancia estadística aquellos casos de IP leve de moderada ( $p = 0.272$ ).

**Conclusión:** En este estudio preliminar se encontró un modelo estadístico basado en el TAPSE e IP que podría ser útil en la selección de pacientes que son derivados para estudio con RMC. La estimación del grado de IP medida por ECO es un parámetro fácil de obtener, sin embargo no siempre es informado en forma categórica (leve, moderado o severo). Si bien este estudio se debe validar en un mayor número de pacientes, éste nos indica la relevancia de algunos parámetros ecocardiográficos que deberían incluirse siempre en el protocolo de evaluación de pacientes con TOFr.

**Palabras claves:** Tetralogía de Fallot, ecocardiografía, resonancia nuclear magnética.

### Correspondencia:

Dr. Sergio Uribe  
Profesor Asistente, Departamento de Radiología  
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile  
[suribe@med.puc.cl](mailto:suribe@med.puc.cl)



## Echocardiographic indexes help predict the need for nuclear magnetic resonance evaluation of patients with repaired Tetralogy of Fallot

**Background:** Pulmonary insufficiency (PI) frequently appears long-term after repair of Tetralogy of Fallot (TOFr). Cardiac magnetic resonance (CMR) plays a fundamental role in the indication of pulmonary valve replacement, in order to avoid complications of PI. However, CMR is a scarce and expensive resource in our reality, which is why its indication must be optimized.

**Aim:** The objective of this work is to find echocardiographic indices to identify patients with TOFr with dilated RV and reduced ejection fraction (EF)

**Method:** Images from echocardiograms (ECHO) and CMR in 20 patients (9 women, 8-25 years of age, average 15,8 years old) with TOFr were retrospectively reviewed. From ECHO images we obtained measurements for tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), tissular s wave, isovolumetric acceleration (IVA), and severity of PI (mild, moderate, or severe). From CMR images, we measured EF, end diastolic volume (EDV) of the RV, and regurgitant fraction (RF) of the pulmonary artery. We performed a multivariate sta-

tistical analysis to explore the relation between ECHO parameters and CMR findings

**Results:** No correlation was found between individual ECHO parameters and EDV or RV EF. However, we did find a model based on the TAPSE and PI that was able to predict the EDV of the RV with an  $r^2 = 0.6$ . ( $EDV-RV = 8.60 * TAPSE + 36.19 * PI - 77.213$ ). After comparing the PI with RF, we found that that echocardiography could correctly distinguish cases with mild PI from those with severe PI ( $p < 0.001$ ), or moderate from severe ( $p = 0.004$ ), but not mild from moderate PI

**Conclusion:** In this preliminary study, we found a statistical model based on the TAPSE and PI which could be useful in the selection of patients with TOFr that are referred to CMR. While this study needs to be validated on a greater number of patients, it indicates the relevance of some echocardiographic parameters, which should always be included in the evaluation of patients with TOFr.

**Keywords:** Cardiac magnetic resonance imaging, Echocardiography, Tetralogy of Fallot.

### Introducción

La Tetralogía de Fallot es la cardiopatía cianótica más frecuente.<sup>1</sup> La cirugía reparadora tiene excelentes resultados a corto plazo, sin embargo, en las últimas décadas se ha reconocido que estos pacientes requieren un seguimiento de por vida, dado el alto índice de complicaciones a largo plazo.<sup>2,3,4</sup> De ellas, la más frecuente es la insuficiencia pulmonar (IP), que lleva a dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD) y se relaciona con muerte súbita.<sup>5</sup> Aunque la ecocardiografía es un método ampliamente disponible para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, tiene serias limitaciones en la evaluación del ventrículo derecho.<sup>6,7</sup> Estas limitaciones incluyen, entre otras, la geometría del VD, la posición en el tórax y la disposición de las fibras musculares del VD.<sup>8</sup> Se ha demostrado que la resonancia magnética cardíaca (RMC) es una técnica que permite una evaluación adecuada del volumen y función del VD. Por ello se ha convertido en el patrón de referencia en

la indicación de recambio valvular pulmonar, destinado a evitar las complicaciones asociadas a la insuficiencia pulmonar en pacientes con Tetralogía de Fallot reparada (TOFr).<sup>9</sup> Sin embargo, la RMC en nuestro medio es un recurso escaso y costoso por lo que se debe optimizar su indicación. Existen varios reportes en la literatura de nuevos índices ecocardiográficos que intentan estimar el volumen, la función ventricular derecha, el grado de insuficiencia pulmonar y su correlación con RMC.

El objetivo de este trabajo es buscar qué índice(s) ecocardiográfico(s) permite(n) identificar a los pacientes con TOFr que presenten dilatación significativa de VD y/o fracción de eyección disminuida en RMC.

### Método

**Pacientes:** Se analizaron retrospectivamente las ecocardiografías y RMC de pacientes con TOFr, realizadas en el Hospital Sótero del Río, entre enero del 2011 y junio del 2012. Veinte pacientes (9 mujeres, con un promedio



de 15,8 años y un rango entre 8-25 años) con TOFr tenían ecocardiograma y RMC, con un período entre exámenes de 4 meses en promedio (rango 0.8-9,5 m). En este período los pacientes no fueron sometidos a cateterismos intervencionales ni cirugías. Se excluyeron los pacientes con marcapaso y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o sus padres.

**Ecocardiografía:** La ecocardiografía 2D fue realizada usando un ecocardiógrafo Vivid 7 Dimension con transductores de frecuencias adecuadas para el tamaño de los pacientes y con grabación simultánea de electrocardiograma. Las imágenes digitales fueron transferidas a una estación de trabajo para análisis posterior (ECHO PAC PC Dimension). Las medidas ecocardiográficas analizadas fueron la excursión sistólica máxima anular tricúspidea (TAPSE), la velocidad sistólica peak en la inserción lateral de la tricúspide (onda s), la aceleración miocárdica isovolumétrica (IVA) y el grado de insuficiencia pulmonar.

El TAPSE fue obtenido en modo M en visión de 4 cámaras, con el cursor en la pared lateral del anillo tricúspideo.<sup>10,11</sup> La onda s<sup>12,13</sup> y el IVA<sup>14</sup> se obtuvieron con Doppler tisular en visión de 4 cámaras, con el cursor en la pared lateral del anillo tricúspideo. La velocidad miocárdica máxima durante la sístole se registró a un barrido de 100mm/seg. El IVA se calculó dividiendo la velocidad máxima durante la contracción isovolumétrica por el tiempo que toma en alcanzarla (tiempo de contracción isovolumétrica)<sup>14</sup>.

El grado de IP fue evaluado usando Doppler color. Se clasificó en severa, si se observó flujo diastólico retrógrado en las ramas de la arteria pulmonar, moderada si el flujo diastólico retrógrado se observa sólo en el tronco de la arteria pulmonar, o leve si la IP se observa sólo en el tracto de salida del VD.<sup>15</sup>

**Resonancia Magnética Cardíaca:** La RMC fue realizada en un resonador 1.5 T (Philips Achiva, Best, The Netherlands), usando un protocolo estandarizado para pacientes con TOFr. El protocolo incluyó localizadores, secuencias de cine con una secuencia de gradientes balanceados (b-SSFP) en las siguientes vistas: eje largo del ventrículo izquierdo y derecho, 4 cámaras, tractos de salida de ambos ventrículos y de cada rama pulmonar. Además, se adquirió una serie de cines en ejes cortos para cuantificar la función cardíaca y flujos en la Aorta, Arteria pulmonar y sus ramas. El protocolo se realizó sin sedación. A partir de estas imágenes se midieron la fracción de eyección (FE), volumen fin de diástole (VFD) del VD y

fracción de regurgitación (FR) de la arteria pulmonar en el software viewforum (Philips, Best, The Netherlands).

**Análisis Estadístico:** Se realizó un análisis estadístico multivariado analizando cuál o cuáles parámetros ecocardiográficos se correlacionaban con el VFD y/o FE del VD obtenidos por RMC. Además, se estudió la correlación entre el grado de IP medida por ECO y la FR por RMC. El análisis se realizó con el software estadístico SPSS.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran los valores promedios medidos por ecocardiograma y resonancia magnética.

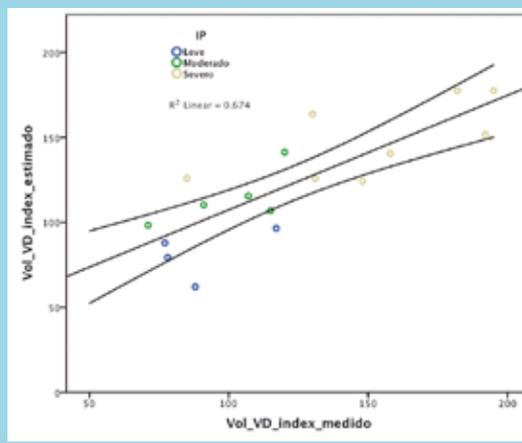
El resultado del estudio estadístico demostró que no se obtuvo correlación entre ningún parámetro individual de ECO versus VDF o FE del VD medido por RMC. Sin embargo, el análisis multivariado encontró un modelo basado en el TAPSE e IP que pudo predecir en nuestros pacientes, el VDF del VD con un  $r^2 = 0.6$  (Figura 1):

Tabla 1. Parámetros ecocardiográficos y de Resonancia magnética cardíaca en 20 pacientes con Tetralogía de Fallot reparada (promedio  $\pm$ DE)

	Promedio	DE
TAPSE	14.3	2.1
IVA	182	65.6
Onda s	8.2	2.0
FE	56.6	7.8
VFD_VD	121.8	39.8

TAPSE: Excursión anular sistólica máxima del anillo tricúspideo; IVA: aceleración miocárdica isovolumétrica; FE: fracción de eyección; VFD\_VD: volumen final de diástole del ventrículo derecho

Figura 1: Correlación entre el volumen del ventrículo derecho medido por RMC versus el estimado a partir de los parámetros de ecocardiografía.





$VDF\_VD = 8.60 * TAPSE + 36.19 * IP - 77.213$ , donde los valores asignados a la insuficiencia pulmonar fueron (0,1,2 para insuficiencia leve, moderada y severa respectivamente).

Al comparar la IP con la FR se encontró que la ecocardiografía puede identificar correctamente aquellos casos que tengan IP leve de severa ( $p < 0.001$ ), o moderada de severa ( $p = 0.004$ ), pero no puede distinguir con significancia estadística aquellos casos de IP leve de moderada ( $p = 0.272$ ).

### Discusión

La ecografía 2D no ha demostrado ser eficiente en la estimación de volúmenes de VD al compararla con RMC,<sup>16</sup> sin embargo en este estudio preliminar se encontró un modelo estadístico basado en la medición de TAPSE y grado de IP, que podría ser útil en la selección de pacientes que serán derivados para estudio con RMC.

Se ha demostrado que la elección del momento adecuado para el recambio de la válvula pulmonar es relevante en el pronóstico funcional del VD de estos pacientes.

En un paciente asintomático con TOFr, la decisión de recambio valvular pulmonar debe considerar el VFD de VD, la fracción de eyección y el grado de insuficiencia pulmonar, entre otros factores.

Distintos reportes muestran que si el recambio valvular se hace cuando el VFD del VD es mayor a 150ml/m<sup>2</sup>, la remodelación post cirugía puede no normalizar el volumen del VD. Por otra parte, hay que evitar el recambio precoz de la válvula, dada su vida media limitada<sup>17</sup>.

La mayoría de los trabajos que intentan estimar el volumen del VD lo hacen en base a cálculos de área, lo que implica una visualización adecuada de los bordes del endocardio de todo el VD. Sin embargo, esto es difícil en pacientes adolescentes o adultos con mala ventana acústica y con dilatación de VD. El modelo que proponemos está basado en mediciones fáciles y reproducibles, poco dependientes de la ventana acústica.<sup>10-14</sup>

Además, otros estudios han demostrado que la medición del flujo diastólico reverso por doppler color y/o pulsado en el tronco y ramas de la arteria pulmonar se correlaciona adecuadamente con la FR medida por RMC.<sup>18</sup>

En nuestro trabajo, la ecocardiografía 2D nos permitió distinguir con claridad la IP leve de severa y la moderada de severa. Es una técnica fácil y rápida de obtener que debería realizarse e informarse dirigidamente en todos los pacientes con TOFr.

Índices como el TAPSE, onda s e IVA se han usado en la evaluación de la función ventricular derecha. Se plantean como útiles debido a su capacidad de medir función, independiente de la geometría del VD y han demostrado alguna correlación con la FE medida por RMC<sup>11, 12, 19</sup>. Para TAPSE y onda s existen valores Z publicados para niños sanos<sup>10,13</sup> y se han descrito valores disminuidos en pacientes con cardiopatías congénitas.<sup>11,12</sup>

En nuestro trabajo, sin embargo no se evidencia correlación de ninguno de estos índices con la FE medida por RMC, esto debido probablemente al bajo tamaño muestral.

Si bien este estudio se debe validar en un mayor número de pacientes, planteamos el uso de índices fáciles de realizar, que consumen poco tiempo y que podrían orientar en la elección de pacientes con TOFr que requieren una RMC.

Las limitaciones de nuestro estudio es que es retrospectivo e incluye un número limitado de pacientes. Además, el tiempo entre la ecocardiografía y la RMC fue prolongado, lo que podría influir en los resultados. No se realizó un análisis intra o inter observador sobre la variabilidad de las mediciones ecocardiográficas y de RMC.

En conclusión nosotros proponemos un modelo estadístico que integra índices ecocardiográficos basados en el TAPSE e IP que podría ayudar a optimizar el momento en que a los pacientes con TOFr deben ser derivados para estudio con RMC.



## Referencias:

1. SHINEBOURNE EA, BABU-NARAYAN SV, CARVALHO JS. Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart* 2006; 92: 1353-9.
2. NORGAARD MA, LAURIDSEN P, HELVIND M, PETERSSON G. Twenty-to-thirty- seven-year follow-up after repair for Tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 125-30.
3. POME G, ROSSI C, COLUCCI V, PASSINI L, MORELLO M, TAGLIERI C, et al. Late reoperations after repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 31-5.
4. ZHAOH, MILLERDC, REITZBA, Shumway NE. Surgical repair of tetralogy of Fallot. Long-term follow-up with particular emphasis on late death and reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 204-20.
5. GATZOULIS MA, BALAJI S, WEBBER SA, SIU SC, HOKANSON JS, POILE C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicenter study. *Lancet* 2000; 356: 975-81.
6. TULEVSKI II, ROMKES H, DODGE-KHATAMI A, VAN DER WALL EE, GROENINK M, VAN VELDHUISEN DJ, et al. Quantitative assessment of the pressure and volume overloaded right ventricle: imaging is a real challenge. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 41-51.
7. SHEEHAN F, REDINGTON A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart* 2008; 94: 1510-5.
8. MOR-AVI V, SUGENG L, LINDNER. Imaging the Forgotten Chamber: Is the Devil in the Boundary? *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 141-143.
9. BAUMGARTNER H, BONHOEFFER P, DE GROOT NM, DE HAAN F, DEANFIELD JE, GALIE N, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-57.
10. KOESTENBERGER M, RAVEKES W, EVERETT AD, STUEGER HP, HEINZL B, GAMILLSCHEG A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 715-719.
11. KOESTENBERGER M, NAGEL B, RAVEKES W, EVERETT AD, STUEGER HP, HEINZL B, et al. Systolic Right Ventricular Function in Pediatric and Adolescent Patients with Tetralogy of Fallot: Echocardiography versus Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 45-52.
12. KOESTENBERGER M, NAGEL B, RAVEKES W, AVIAN A, HEINZL B, FANDL A, et al. Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity (S) in Children and Young Adults with Pulmonary Artery Hypertension Secondary to Congenital Heart Diseases, and in Those with Repaired Tetralogy of Fallot: Echocardiography and MRI Data. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 1041-9.
13. KOESTENBERGER M, NAGEL B, RAVEKES W, AVIAN A, HEINZL B, CVIRN G, et al. Reference values of the tricuspid annular peak systolic velocity in healthy pediatric patients, calculation of Z-score values, and comparison to the tricuspid annular plane systolic excursion. *Am J Cardiol* 2012; 109: 116-21.
14. TOYONO M, HARADA K, TAMURA M, YAMAMOTO F, TAKADA G. Myocardial Acceleration During Isovolumic Contraction as a New Index of Right Ventricular Contractile Function and Its Relation to Pulmonary Regurgitation in Patients After Repair of Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:332-7.
15. RENELLA P, ABOULHOSN J, LOHAN D, JONNALA P, MD, FINN P, et al. Two-Dimensional and Doppler Echocardiography Reliably Predict Severe Pulmonary Regurgitation as Quantified by Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 880-6.
16. LAI WW, GAUVREAU K, RIVERA ES, SALEEB S, POWELL AJ, GEVA T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 691-8.
17. GEVA T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 9
18. RENELLA P, ABOULHOSN J, LOHAN DG, JONNALA P, FINN JP, SATOU GM, et al. Two-dimensional and Doppler echocardiography reliably predict severe pulmonary regurgitation as quantified by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 880-6.
19. KUTTY S, ZHOU J, GAUVREAU K, TRINCADO C, POWELL AJ, GEVA T. Regional Dysfunction of the Right Ventricular Outflow Tract Reduces the Accuracy of Doppler Tissue Imaging Assessment of Global Right Ventricular Systolic Function in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 637-43.



## Validación del test de troponinas en plasma a partir de una población sana. Una experiencia local.

Alberto Barría<sup>1</sup>, M. Jesús Vial<sup>2</sup>, Ana Tong<sup>2</sup>, Hernán Prat<sup>1</sup>, René Asenjo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.  
<sup>2</sup> Laboratorio Central, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Recibido 7 de enero 2013 / Aceptado 28 de marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 51-54

**Introducción:** Las troponinas corresponden a proteínas estructurales del miocardiocito, su presencia en plasma se utiliza como marcador de injuria miocárdica. El test troponinas en plasma se utiliza actualmente para detectar daño miocárdico en pacientes en quienes se sospecha un infarto agudo al miocardio; para este propósito se toma como referencia valores de referencia validados en poblaciones de Inglaterra o Estados Unidos.

**Objetivo:** El propósito de este estudio obtener valores de referencia para nuestra población local.

**Métodos y resultados:** Se efectuó una determi-

nación de troponina I en 500 sujetos sanos, se obtuvo el valor promedio de troponina I para esta población y el valor percentil 99 para esta población que se considera internacionalmente como el valor de referencia para determinar el límite normal, el valor P99 resultó significativamente menor en mujeres respecto a hombres.

**Conclusión:** En conclusión, se han obtenido valores de referencia para aplicar el test de troponina I en nuestro medio local.

**Palabras claves:** Infarto al miocardio, troponina I.

### Correspondencia:

Dr. Alberto Barría Pérez  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
abarriapere@gmail.com



## Validation of normal values for troponin I plasma levels in a Chilean population

**Background:** Troponins are myocardiocyte proteins; their plasma level is used as a marker for myocardial injury. In the diagnosis of myocardial infarction values currently used as cut points are those validated elsewhere (USA, UK).

**Aim:** In this study we aimed to determine normal limits of Troponin I in a sample of Chilean subjects.

**Methods and results:** 500 healthy subjects had their troponin I levels measured, computing the mean

and 99 percentile (p99) values. Both parameters were significantly lower in females compared to males (mean  $\pm$  SD  $0.089 \pm 0.047$  vs  $0.102 \pm 0.063$ ,  $p < 0.01$ ; p99  $0.02$  vs  $0.03$ , respectively).

**Conclusion:** These troponin I values may be used to assess the likelihood of myocardial infarction in Chilean subjects.

**Keywords:** Troponin I, Chilean population

### Introducción

Las troponinas corresponden a proteínas fundamentales para la contracción del miocardio, ya que forman parte de la ultraestructura del aparato contráctil. Existen 3 clases de troponinas<sup>1</sup>: I, C y T; su función principal corresponde al acoplamiento excitación-contracción y regulación de ésta. Las isoformas T e I se encuentran también en el músculo estriado, pero son estructuralmente diferentes a las del miocardiocito<sup>2</sup>.

En la evaluación actual de un paciente en quien sospechamos un Síndrome Coronario Agudo (SCA), la presencia de troponinas libres en el plasma nos permite confirmar el diagnóstico y definir la presencia de daño miocárdico<sup>3-4</sup>. La detección de troponinas en plasma es posible a través de test serológicos que se basan en la detección de secuencias N-terminal de aminoácidos por anticuerpos específicos<sup>5</sup>. Existen otros test para detectar injuria miocárdica como la creatinquinasa y su fracción MB, o la mioglobina; sin embargo, la pesquisa de troponinas en plasma ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad<sup>6</sup>; es el test serológico de elección para detección de injuria miocárdica de acuerdo a las Sociedades Americana<sup>7</sup> y Europea de Cardiología<sup>8</sup>.

Se ha demostrado que la detección de troponinas en plasma traduce injuria miocárdica, y se correlaciona con la cantidad de masa miocárdica dañada<sup>9</sup>. Considerando la alta sensibilidad del test en la detección de injuria miocárdica, recientemente se ha perfeccionado la definición de infarto agudo al miocardio, considerándose actualmente: la presencia de síntomas compatibles y/o cambios electrocardiográficos, asociados a un alza del test de troponinas sobre el percentil 99 de la población<sup>10</sup>.

El test de troponinas en plasma es frecuentemente

utilizado en nuestro medio para detección de injuria miocárdica en pacientes que sospechamos SCA. Los valores de referencia utilizados, corresponden a aquellos validados para poblaciones anglosajonas<sup>11</sup>; no existen datos en la literatura local respecto a los valores normales para nuestra población. Las Sociedades internacionales de cardiología y bioquímica, así como la empresa que fabrica el test, recomiendan validarlo en la población en que será aplicado<sup>12</sup>. El propósito de nuestro estudio es validarlo en nuestra población.

### Materiales y métodos

El valor del test de troponinas que definimos como "sobre el normal de la población" corresponde por consenso a aquel que se ubica sobre el percentil 99\* de una población normal. El propósito de nuestro estudio es buscar este valor en una población de sujetos sanos. La población elegida corresponde a 501 sujetos que acuden a nuestro centro como donantes de sangre voluntarios. Como screening, se realiza una encuesta de salud acerca de comorbilidades, patologías agudas y condiciones de riesgo para enfermedades de transmisión sexual. Aquellos sujetos en los cuales no se detectan condiciones de riesgo en la encuesta, se aceptan como donantes de sangre; estos fueron considerados como población sana.

A cada sujeto se le efectuó determinación de troponina I en plasma; el test utilizado corresponde al proporcionado por el laboratorio Johnson & Johnson: "Vitros Immunodiagnostic", y es el que está disponible en nuestro centro. La muestra de sangre utilizada correspondió a la misma en la cual se toma muestra para serología de enfermedades transmisibles, en consecuencia no requirió mayor volumen de sangre que el habitual en una



donación. Una vez tomada la muestra fue procesada en el laboratorio central, el resultado de cada determinación fue almacenada en nuestra base de datos junto a las características demográficas de cada sujeto.

**Análisis de resultados:** Se efectuó recolección de datos incluyendo edad, sexo, peso, presión arterial y frecuencia cardíaca al momento de la toma de muestra, valor de troponina I y grupo sanguíneo; los cuales fueron guardados en una planilla de Excel Microsoft. Para el cálculo del percentil 99, se ordenaron los valores de troponina de menor a mayor y se determinó el valor que dejó bajo el 99% de la distribución de los datos usando la función percentil; esto se efectuó para todo el grupo y de manera independiente para sujetos de sexo masculino y femenino. Posteriormente, se efectuó análisis de datos en programa STATA 7.0. Los resultados se expresaron como promedios, medianas y desviación estándar, según correspondía para cada característica analizada. Se evaluó la existencia de diferencias significativas entre los valores de troponinas según sexo; para esto se utilizó el test de diferencia de medias para comparar dos promedios de dos muestras independientes. Se evaluó la existencia de correlación entre el peso o edad y el nivel de troponinas mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la empresa que ha facilitado el test para la medición de troponina.

## Resultados

Se efectuó determinación de troponinas en plasma a 501 sujetos sanos, de los cuales 58,5% correspondieron a varones y 41,5% a mujeres; la edad promedio fue  $32.5 \pm 11.8$  años con una mediana de 31 años. El peso promedio fue  $73 \pm 13.3$  kg. La presión arterial sistólica promedio fue de  $122.3 \pm 62.7$  mmHg y la diastólica promedio  $72.1 \pm 9.8$  mmHg. El grupo sanguíneo correspondió en un 55,3% al O y en 31,7% al A, 10,9% al B y 2% el grupo AB. (Tabla 1).

Característica	Valor
Sexo masculino	51,5%
Edad (años)	$32.5 \pm 11.8$
Peso (kg)	$73 \pm 13.3$
Pas (mmhg)	$122.3 \pm 62.7$
Pad (mmhg)	$72 \pm 9,8$
Grupo sanguíneo (%)	
O	55,3%
A	31,7%

La media de las troponinas en la población fue 0,096 ng/ml y el percentil 99 fue de 0,026 ng/ml. En los hombres, el percentil 99 fue 0,03 ng/ml y en las mujeres fue 0,02 ng/ml. Esta diferencia fue significativa ( $p=0.0051$ ). En la Tabla 2 se muestran los intervalos de confianza para el promedio del valor de troponinas en ambos sexos.

No existió correlación de la edad y tampoco del peso con el nivel de troponinas en plasma.

Tabla 2: Media e intervalos de confianza del valor de troponinas

Característica	n	Media $\pm$ DE	IC 95%
Mujeres	208	$0.089 \pm 0.047$	0.083- 0.095
Hombres	293	$0.102 \pm 0.063$	0.095- 0.110

## Discusión

La determinación de Troponinas en plasma corresponde a un test fundamental en la evaluación de pacientes en quienes se sospecha SCA<sup>13</sup>. El valor del P99 para el test de troponinas en la población sana resultó 0,026 ng/ml, menor que el valor de 0,034 propuesto por el fabricante. Este hallazgo puede variar la conducta respecto a considerar positiva una medición y aumentar el número de pacientes que caen en la categoría de infarto agudo al miocardio. Al dividir el grupo según género, el valor P99 resultó significativamente mayor en hombres que en mujeres. Si lo anterior se considera válido, sería necesario adoptar estos valores de 0,02 pg/ml en mujeres y de 0,03 pg/ml en hombres como punto de corte para injuria miocárdica; de lo contrario existe riesgo de subdiagnosticar un número no determinado de pacientes con injuria miocárdica y alto riesgo coronario. Con los datos que disponemos, no es clara la causa de la diferencia de valor P99 entre hombres y mujeres; podemos mencionar que esta diferencia es reportada cuando se efectúa validación de test de creatina kinasa y su fracción MB. Tampoco es clara la traducción clínica de esta diferencia, para lo cual será de utilidad evaluar el comportamiento de pacientes que cursen síndrome coronario agudo y tengan valor de troponina entre 0,020 y 0,029 pg/ml, rango de valores que ha sido considerado normal hasta el momento.

Destacamos la ausencia de correlación entre el valor de troponinas en plasma con el peso o con la edad de los sujetos evaluados. Tomando en cuenta esto, podemos utilizar el test con seguridad en pacientes añosos u obesos.



Este estudio corresponde a la primera experiencia reportada en nuestro medio para validación del test de troponinas en plasma; además de la utilidad clínica, los valores obtenidos se podrán utilizar para realizar investigación clínica en relación a marcadores de daño miocárdico, lo cual requiere validación previa del test. Interrogantes por responder corresponden al comportamiento de las troponinas en plasma en situaciones que aumentan el riesgo cardiovascular, como la insuficiencia renal, los accidentes cerebrovasculares, la hipertensión pulmonar y la sepsis severa<sup>14</sup>.

**Limitaciones:** El grupo de estudio fue considerado sano, pero ello se basó, exclusivamente, en la encuesta al momento de donar sangre. Sin embargo, en la validación original del test de troponinas la condición de sano se basó también en una encuesta de salud.

Otro de los puntos débiles consiste en que el promedio de edad de nuestra población fue de  $32.5 \pm 11.8$  años, considerablemente menor que la edad habitual, 60 a 70 años, de los pacientes coronarios. Sin embargo, esta limitación pudiera no ser importante, dada la ausencia de correlación significativa entre valor de troponinas y edad, demostrada en este estudio.

### Referencias:

1. OPIEL. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. En Brauwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia; Saunders- Elsevier, 2008. 509- 560.
2. STACY M, MILENIO J, TANASIJEVIC, JAROLIM P. CARDIAC Troponin Assays: A View From the Clinical Chemistry Laboratory. *Circulation* 2007; 116: 501- 504.
3. LABUGGER R, ORGAN L, COLLIER C, ATAR D, VAN EYK J. Extensive Troponin I and T Modification Detected in Serum From Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221- 1226.
4. MADSEN L, CHISTENSEN G, LUND T, SEREBRUANY V, GRANGER C, HOEN I, et al. Time Course of Degradation of Cardiac Troponin I in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: The ASSENT-2 Troponin Substudy. *Circulation Research* 2006; 99: 1141- 1147.
5. APPLE S, JESSE R, NEWBY K, WU A, CHRISTENSON R, CANNON C, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 547- 551.
6. ADAMS J, BODOR G, DAVILA-ROMAN V, DELMEZ J, APPLE F, LADENSON J, et al. Cardiac Troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101- 106.
7. ANTMAN E, ANBE D, WAYNE P, BATES E, GREEN L, HAND M, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. 2004 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association.
8. VAN DER WERFF, ARDISSINO D, BETRIU A, COKKINOS D, FALK E, FOX K, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28- 66.
9. STEEN H, GIANNITSIS E, FUTTERER S, MERTEN C, JUENGER C, KATUS H. Cardiac Troponin T at 96 Hours After Acute Myocardial Infarction Correlates With Infarct Size and Cardiac Function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2192- 2194.
10. THYGESEN C, ALPERT J, WHITE H. Universal Definition on Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525- 2538.
11. UETTWILLER-GEIGER D, WU A, APPLE F, JEVANS A, VENGE P, OLSON M, et al. Multicenter Evaluation of an Automated Assay for Troponin I. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 869- 876.
12. APPLE F, QUIST H, DOYLE P, OTTO A, MURAKAMY M. Plasma 99th Percentile Reference Limits for Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Mass for Use with European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Consensus Recommendations. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1331- 1136.
13. NEWBY L, CHRISTENSON R, OHMAN E, ARMSTRONG P, THOMPSON T, LEE K, et al. Value of Serial Troponin T Measures for Early and Late Risk Stratification in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853-1859
14. HAMM C, GIANNITSIS E, KATUS H. Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871- 2872.



## Implante de células progenitoras en cardiología: su eficacia es aún incierta

Fernando Florenzano U.  
Departamento de Medicina Oriente, Universidad de Chile.  
Clínica Las Condes.

Recibido 4 marzo 2013/ Aceptado 1 de abril 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 55-57

### Resumen

Para superar la capacidad endógena limitada de regeneración de miocardiocitos post infarto del miocardio, se formuló la hipótesis de que al repoblar la zona infartada con células progenitoras autólogas se podría restablecer la función cardíaca, iniciándose una intensa investigación preclínica y luego clínica. La mejoría inicial, pequeña, en la función cardíaca no se correlaciona con la diferenciación de células progenitoras a miocitos. Se han propuesto efectos auto

y paracrinos como alternativas para explicar efectos beneficiosos del implante de células progenitoras. Se han usado diferentes protocolos y técnicas para investigar mecanismos de acción y eficacia de los implantes mencionados pero sus resultados no son claros. Se requiere de estudios más extensos y específicos para resolver la pregunta planteada al inicio de este editorial.

**Palabras clave:** Implante de células progenitoras, función cardíaca, infarto del miocardio.

---

**Correspondencia:**  
Dr. Fernando Florenzano U.  
Departamento de Medicina Oriente,  
Universidad de Chile.  
[fflorenz@med.uchile.cl](mailto:fflorenz@med.uchile.cl)



## Stem cell implantation in cardiology: its efficacy remains uncertain

In order to overcome the limited regenerative capacity of cardiac myocytes following a myocardial infarction, the implant of stem cells was proposed as a means of reestablishing cardiac function. Thus, an extensive line of preclinical and clinical investigation was developed. Initial improvements, admittedly small, in cardiac function do not correlate with differentiation of stem cells to myocytes. Autocrine and paracrine effects have been proposed as an alternative way to explain bene-

ficial effects of BMC implantation. There have been many approaches, protocols and techniques used to investigate the mechanisms of action and efficacy of BMC implant but their result continue to be controversial. Therefore, larger and more specific studies are needed to solve the question posed at the beginning of this editorial.

**Keywords:** Stem cell implantation, myocardial function, myocardial infarction.

Luego de un infarto agudo del miocardio (IAM) extenso, el tejido cicatricial reemplaza al miocardio necrosado, llevando a remodelamiento y a disfunción ventricular, sustrato de insuficiencia cardíaca y muerte súbita.<sup>1</sup> La proliferación endógena de miocardiocitos es un evento poco frecuente, incapaz en forma espontánea de reparar el tejido dañado en forma más fisiológica.<sup>2-3</sup> Para superar la capacidad endógena limitada de regeneración, se formuló la hipótesis de que al repoblar la zona infartada con células progenitoras autólogas se podría restablecer la función cardíaca, iniciándose una intensa investigación preclínica y luego clínica. La médula ósea ha sido la fuente más ampliamente usada de células progenitoras, para reparar el corazón dañado. La investigación pre clínica fue favorable en resultados funcionales, sin embargo, los trabajos experimentales más acuciosos muestran que la hipótesis de regeneración dista mucho de ser realidad, dado que el seguimiento de las células implantadas demuestran que prácticamente todas ellas ya no están presentes a semanas luego del implante, sin que se documente diferenciación a linajes muscular o vascular<sup>4</sup>.

Para explicar estos fenómenos, se formuló entonces la hipótesis de que son los productos autocrinos y paracrinos de las células implantadas los que tienen un efecto favorable en la remodelación post infarto efectos por ejemplo a nivel de estímulo de angiogénesis e inhibición de apoptosis<sup>5-6</sup>. Esta segunda hipótesis da algún fundamento biológico a una segunda ola de investigación enfocada, ya no al paciente post infarto inmediato, sino a

pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico y, por último, de etiología no isquémica.

Con todo, se ha acumulado una experiencia de estudios clínicos significativa, pero con mucha variabilidad en los diseños y métodos. Han sido variables los criterios de ingreso y exclusión, los tipos celulares usados y la cantidad de células administradas, las vías de administración, los procesos de manejo ex vivo de las células; por tanto, sacar conclusiones sobre eficacia y seguridad en este punto no es una tarea sencilla. Si nos atenemos a los meta análisis publicados<sup>7-9</sup>, podemos decir que se trata de intervenciones seguras, aparentemente asociadas a un leve aumento de la fracción de eyección, persistente, pero que no supera los 4 puntos porcentuales, y una reducción muy leve del volumen final de diástole (-5 ml). No existieron diferencias entre los estudios agudos post IAM y los estudios con casos crónicos. Aparentemente la acumulación de eventos (muerte, infarto recurrente, trombosis del stent), sería menor en los casos tratados que en los controles, pero no fue éste un punto de observación primario en ninguno de los ensayos que sirvieron de base a la revisión sistemática, y la variación inter estudios es muy amplia.

Por lo tanto, no podremos concluir respecto a la eficacia de estas intervenciones, hasta que no se conozcan resultados de estudios de mayor envergadura, adecuadamente controlados, y dimensionados para establecer diferencias en la incidencia de eventos. Por tanto, se requiere de estudios más extensos y específicos para resolver la pregunta planteada en este editorial.



## Referencias:

1. PFEFFER MA, BRAUNWALD E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-1172.
2. ZENG L, HU Q, WANG X, MANSOOR A, LEE J, FEYGIN J, et al. Bioenergetic and functional consequences of bone marrow-derived multipotent progenitor cell transplantation in hearts with postinfarction left ventricular remodeling. *Circulation*. 2007;115:1866-1875.
3. XIONG Q, YE L, ZHANG P, LEPLEY M, SWINGEN C, ZHANG L, et al. Bioenergetic and functional consequences of cellular therapy: activation of endogenous cardiovascular progenitor cells. *Circ Res*. 2012;111:455-468.
4. YOON CH, KOYANAGI M, IEKUSHI K, SEEGER F, URBICH C, ZEIHNER AM, et al. Mechanism of improved cardiac function after bone marrow mononuclear cell therapy: role of cardiovascular lineage commitment. *Circulation* 2010;121:2001-11.
5. TAKAHASHI M, LI TS, SUZUKI R, KOBAYASHI T, ITO H, IKEDA Y, et al. Cytokines produced by bone marrow cells can contribute to functional improvement of the infarcted heart by protecting cardiomyocytes from ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H886-93.
6. GNECCHI M, ZHANG Z, NI A, DZAU VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 2008;103:1204-19.
7. ABDEL-LATIF A, BOLLI R, TLEYJEH IM, MONTORI VM, PERIN EC, HORNUNG CA, et al. Adult Bone Marrow-Derived Cells for Cardiac Repair A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:989-997
8. JEEVANANTHAM V, BUTLER M, SAAD A, ABDEL-LATIF A, ZUBA-SURMA EK, DAWN B. Adult Bone Marrow Cell Therapy Improves Survival and Induces Long-Term Improvement in Cardiac Parameters. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2012;126:551-568.



## Beneficios del ejercicio en la insuficiencia cardíaca

Jorge Márquez<sup>1</sup>, Gustavo Suárez<sup>1</sup>, Jhony Márquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Recibido 31 agosto 2012/ Aceptado el 12 de marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 58-65

La insuficiencia cardíaca es un síndrome incapacitante y frecuente que genera gran morbimortalidad y sus principales síntomas son fatiga, disnea e intolerancia al ejercicio. El ejercicio aeróbico, el de fuerza o el entrenamiento combinado tienen beneficios sobre la patogénesis, síntomas específicos, tolerancia al ejercicio, capacidad física, fuerza muscular, pronóstico, calidad de vida y aspectos psicosociales de los pacientes. El entrenamiento regular se asocia con múltiples adaptaciones centrales y periféricas con mecanismos claros que explican la mejoría del paciente con insuficiencia cardíaca; entre ellos están el cambio de la función cardíaca, respiratoria, vascular,

neurohumoral, muscular, inflamatoria, antioxidante, etc. Revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios con buen diseño metodológico han encontrado disminución de las admisiones hospitalarias, tiempo de hospitalización, disminución de los costos, mejoría de los síntomas y efectos adversos y reducción de la mortalidad. El ejercicio adecuadamente prescrito es seguro y eficaz en el paciente con insuficiencia cardíaca. Para optimizar los beneficios del ejercicio regular se debe garantizar una buena adherencia al plan de entrenamiento.

**Palabras claves:** Ejercicio, ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia, insuficiencia cardíaca.

**Correspondencia:**

Dr. Jorge Jaime Márquez Arabia.  
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
[jaimejorge33@yahoo.com](mailto:jaimejorge33@yahoo.com)



## Beneficial effects of exercise in patients with heart failure

Heart failure is a common and disabling syndrome that generates high morbidity and mortality and its main symptoms are fatigue, dyspnea and exercise intolerance. Aerobic exercise, strength training or combined exercise have benefits on the pathogenesis, specific symptoms, exercise tolerance, physical capacity, muscle strength, prognosis, quality of life and psychosocial aspects of patients. Regular training is associated with multiple central and peripheral adaptations explained with clear mechanisms explaining the improvement of patients with heart failure. Included are the changes in cardiac, respiratory, vascular,

neurohormonal and muscular functions, anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Systematic reviews, meta-analysis and studies with good methodological design found decreased hospital admissions, length of stay, lower costs, improved symptoms and adverse effects and mortality reduction. Properly prescribed exercise is safe and effective in patients with heart failure. Good adherence to the training plan is required to maximize the benefits of regular exercise in patients with heart failure.

**Keywords:** Exercise, aerobic exercise, resistance training, heart failure.

### Introducción

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un síndrome incapacitante y la mayoría de las veces es secundario a enfermedad coronaria o hipertensión arterial<sup>1,2</sup>. Es una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes y genera alta morbi-mortalidad<sup>1-3</sup>. Su prevalencia varía, según la edad, de 1-2% en personas de 55-64 años a  $\geq 10\%$  en los mayores de 70 años<sup>1</sup>. Consume aproximadamente el 2% del presupuesto del Servicio Nacional de Salud en el Reino Unido y el costo anual en USA es US\$ 372.000 millones y se estima que 5.700.000 personas la tienen actualmente.<sup>2,4</sup>

Además, se asocia con comorbilidades no cardíacas que afectan su desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento, tales como disfunción pulmonar, trastornos respiratorios del sueño, disfunción renal y hepática, anemia, diabetes, trastornos tiroideos, miopatía, depresión y compromiso cognitivo.<sup>5</sup>

Los pacientes con IC presentan varios síntomas pero los más comunes son la disnea, la fatiga y el compromiso progresivo de la tolerancia al ejercicio que afectan la calidad de vida y las actividades de la vida diaria<sup>1,6</sup>. Los síntomas y la capacidad de ejercicio se usan para clasificar la severidad de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>6,7</sup>. Para ello se utiliza generalmente la clasificación de la NYHA, que tiene una variabilidad interobservador considerable y es insensible a cambios importantes en la capacidad de ejercicio. Las correlaciones son pobres entre los síntomas y el grado de compromiso cardíaco en reposo, y entre los síntomas y el pronóstico en IC.<sup>1,7</sup>

Antes del final de la década de los 80, el reposo en cama y la restricción de la actividad física se recomendaba

para todos los estadios de IC. Esto puede llevar a atrofia muscular, embolismo pulmonar, trombosis venosa, reducción de la tolerancia al ejercicio y exacerbación de los síntomas<sup>8</sup>. En las últimas décadas, se han realizado múltiples investigaciones que evidencian los beneficios y seguridad del ejercicio en el paciente con IC<sup>2,7,9</sup>, tanto que las guías NICE, ACCF/AHA y ESC enfatizan la importancia de las intervenciones en el estilo de vida, como el ejercicio regular en el manejo de la IC para mejorar la capacidad funcional y los síntomas (Recomendación Ia, Nivel de evidencia A).<sup>1,6,10</sup>

### Tolerancia al ejercicio en IC

La IC, tanto con FE preservada como reducida, se caracteriza por deterioro progresivo de la capacidad funcional o de la tolerancia al ejercicio y disminución del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) secundario a varios mecanismos, que incluyen principalmente, disfunción cardíaca, anomalías en el flujo sanguíneo periférico, disfunción endotelial, inflamación, alteraciones del músculo esquelético, defectos ventilatorios, disfunción neurohormonal y factores psicosociales<sup>2,11,12</sup>

La capacidad para hacer ejercicio aeróbico – determinada por el VO<sub>2</sub>máx, depende del gasto cardíaco (GC) y de la diferencia arteriovenosa de Oxígeno (DavO<sub>2</sub>). En la persona normal el GC y la DavO<sub>2</sub> aumentan y la resistencia vascular periférica (RVP) disminuye durante el ejercicio aeróbico. En la IC no aumenta adecuadamente el GC ( $\leq 50\%$  GC Máximo) debido al mínimo incremento del volumen de eyección y a una menor frecuencia cardíaca máxima lograda en una carga menor de ejercicio<sup>13</sup>. La falla para incrementar el volumen de eyección deriva principalmente de la alteración de la contractilidad,



respuesta beta adrenérgica reducida, RVP aumentada – mayor actividad del sistema simpático y del eje renina-angiotensina – e inadecuada respuesta vasodilatadora al ejercicio y, eventualmente, regurgitación mitral<sup>2, 13</sup>. Es importante conocer que existe poca correlación entre la capacidad funcional, o el rendimiento en el ejercicio y la fracción de eyección, u otros índices hemodinámicos en reposo<sup>14</sup>, pero, sí se correlaciona con los parámetros de disfunción diastólica en pacientes normales y con IC. Sin embargo, el estado de salud promedio y el pronóstico se predicen mejor con índices de tolerancia al ejercicio determinados en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar<sup>15</sup> que también debe considerarse para detectar isquemia miocárdica reversible, en pacientes candidatos a trasplante cardíaco o soporte circulatorio mecánico y para ayudar en la prescripción del ejercicio.<sup>1</sup>

Las anomalías periféricas contribuyen al deterioro funcional y para muchos autores, parecen ser las responsables directas de la sintomatología de la IC<sup>2, 9, 13</sup>. La disfunción ventricular disminuye el flujo periférico y activa un estado catabólico causando miopatía que acentúa la disnea y la fatiga y, además, estimula los ergo-receptores musculares, llevando a hiperventilación y excitación simpática e inhibición vagal que produce vasoconstricción e incremento de la poscarga que causa más deterioro de la función cardíaca, formando un círculo vicioso. Lo anterior resulta en empeoramiento de la tolerancia al ejercicio, miopatía (cambios en la morfología, función y metabolismo del músculo con atrofia muscular), disminución de la vascularización, cambio de la fibra muscular a un fenotipo más rápido (atrofia de fibras tipo IIa y IIb(x) con disminución de IIa) y disminución de la resistencia a la fatiga - y pudiera llevar a efectos adversos progresivos en la remodelación del ventrículo izquierdo<sup>2, 13, 16</sup>. También se reporta disfunción vascular y endotelial, inflamación persistente, imbalance autonómico y hormonal, disminución de la densidad capilar y capacidad oxidativa y metabólica del músculo esquelético, además de disminución de la actividad de la citrato sintasa y la creatin kinasa.<sup>9, 11</sup>

Asimismo, la sarcopenia es más acelerada en pacientes con IC y el área transversal del músculo esquelético y la fuerza son predictores independientes de tolerancia al ejercicio, pronóstico clínico y supervivencia a largo plazo<sup>9, 17</sup>; el VO2Max de individuos con fuerza de piernas normal, está restringido generalmente por la reserva cardiovascular, mientras en pacientes con IC el fenotipo miopático de las piernas puede ser un factor limitante primario.<sup>17</sup>

Otros factores que se han asociado con intolerancia al ejercicio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Otros factores asociados con intolerancia al ejercicio

Anormalidades de la función diastólica: mediciones ecocardiográficas y el volumen indexado de la aurícula izquierda son predictores independientes y confiables de capacidad de ejercicio en pacientes con disfunción diastólica aislada.

La debilidad de los músculos inspiratorios contribuye a la disminución de la capacidad de ejercicio y a la disnea durante las actividades cotidianas, y la fuerza de éstos, tiene valor pronóstico independiente en IC.

Niveles elevados de BNP y NT-proBNP son útiles para identificar pacientes con limitación cardiocirculatoria.

Bajos niveles de testosterona circulantes se relacionan independientemente con intolerancia al ejercicio en hombres con IC.

Resistencia a la insulina explicado en parte por disminución de reserva de flujo coronario.

Falla energética: disminución capacidad oxidativa (biogénesis mitocondrial), disminución kinasas de fosforilación, disminución eficiencia en consumo energético, etc.

Disregulación en mediadores inflamatorios (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) y especies reactivas de oxígeno.

Resistencia muscular funcional a la adiponectina.

### Beneficios del ejercicio en IC

El ejercicio juega un papel importante en cualquiera de los 4 estados de la IC, en su prevención, tratamiento no farmacológico, control, rehabilitación y pronóstico, siempre y cuando se prescriba de la manera adecuada<sup>2, 19, 20</sup>.

El entrenamiento físico, tanto aeróbico- continuo o intermitente-, como de fuerza, produce adaptaciones periféricas significativas e importantes cambios hemodinámicos centrales que contribuyen a detener o revertir el desarrollo de IC<sup>8, 21</sup>, y tiene beneficios sobre la patogénesis, y en síntomas específicos, “fitness” aeróbico (tolerancia al ejercicio), fuerza muscular y calidad de vida de los pacientes, y puede tener impacto benéfico en los resultados clínicos (nivel de evidencia A)<sup>19, 21-25</sup>.

### Mecanismos por los cuales el ejercicio regular revierte la intolerancia al ejercicio en IC

Los mecanismos que explican la mejoría de la tolerancia al ejercicio después del entrenamiento aeróbico (EA) son multifactoriales y pueden ser centrales o periféricos.

### Mecanismos Centrales

Los pacientes con IC tienden a tener una adaptación cardiovascular al ejercicio y una recuperación más lentas<sup>26</sup>. Varios estudios reportan mejoría de la función cardíaca en reposo y ejercicio<sup>2, 27, 28</sup>. Se encuentra aumento del gasto cardíaco máximo y en ocasiones el submáximo asociados con el aumento de frecuencia cardíaca pico (4 a 8%), volumen de eyección pico y de la velocidad del llenado



diastólico, la “compliance” y el “stiffness” diastólico del VI<sup>29</sup> y la fracción de eyección máxima; también se describe reversión de la incompetencia cronotrópica, disminución de la poscarga e incremento de la estabilidad eléctrica del miocardio por aumento directo de la actividad parasimpática en reposo, disminución directa de la actividad simpática y de los niveles plasmáticos de norepinefrina en reposo y ejercicio, y posible incremento del umbral de fibrilación ventricular.<sup>9,30</sup>

Además, el ejercicio aeróbico puede atenuar o aún revertir la remodelación del ventrículo izquierdo<sup>31,32</sup>, restaurar la sensibilidad al calcio y la contractilidad del cardiomiocito, y mejorar la función sistólica y diastólica.<sup>8,12,20,31</sup>

Aunque falta más evidencia, el ejercicio regular puede mejorar el metabolismo energético miocárdico sumado a la función diastólica ventricular.<sup>12,33-35</sup>

Adicionalmente, el ejercicio regular tiene beneficios generales en el balance entre la demanda, suministro de oxígeno y trabajo miocárdico por sus efectos en el retraso de la progresión de la aterosclerosis, disminución del doble producto durante el ejercicio y disminución de la actividad simpática<sup>30</sup>.

### Mecanismos Periféricos

Múltiples investigaciones encuentran incremento del flujo sanguíneo local, alrededor de 28%, y en músculos esqueléticos metabólicamente activos<sup>2,14,30</sup>.

El ejercicio regular revierte parcialmente la activación neurohormonal de la IC explicado en parte por el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la disminución de la actividad simpática y los niveles de BNP y NT-proBNP correlacionados con los cambios en el VO<sub>2</sub> max<sup>36</sup>. Ocurre mejoría de la función (↑ vasodilatación 2.5 veces y flujo (50%) dependiente del endotelio - incremento de la síntesis y liberación de óxido nítrico y expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) – y aumenta la reactividad vascular<sup>14,30</sup>, favorece angiogénesis - ↑ expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y reduce el estrés oxidativo y RVP en tejidos activos.<sup>14,30,35</sup>

Con el entrenamiento se mejora la función del músculo esquelético y la utilización de oxígeno relacionada con el aumento de la fuerza y resistencia muscular, aumento de la capacidad metabólica y oxidativa, aumento del número y tamaño mitocondrial, aumentan las vías de señalización que aumentan la expresión muscular y cardíaca de PGC-1α, incremento relativo del porcentaje de la cadena pesada de la miosina de las fibras tipo I<sup>14,16,35</sup>, y aumento de la densidad capilar. Además se reduce la apoptosis de miocitos, aumenta la expresión de IGF-1 en el músculo

esquelético y cardíaco (mejora la síntesis proteica muscular a través de la activación de la vía de señalización molecular P13K/Akt)<sup>37,38</sup>, incrementa la actividad de la citrato sintasa, reduce la depleción de fosfocreatina, aumenta la expresión de isoenzimas creatin kinasa e incrementa el adenosin difosfato durante el ejercicio<sup>33,35</sup>, e incrementa la eficacia de la transferencia energética<sup>7,8,35</sup>.

Además, puede reducir la expresión de la vía proteasoma-ubiquitina relacionada con atrofia, la cual es vital para la degradación de proteínas contráctiles y atenuar la degradación proteica inhibiendo los FOXO, relacionados con la atrofia mediada por proteólisis<sup>8</sup>; se ha encontrado normalización de la expresión de RNAm de adiponectina y AdipoR1 y reversión de alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa en el músculo.

### Función Autonómica y Neurohormonal

La activación del SNS y la regulación en baja del parasimpático de los pacientes con IC avanzada se relacionan con la supervivencia y contribuyen a la miopatía. El ejercicio regular reduce o revierte este imbalance documentado por disminución directa e indirecta de la actividad simpática a los tejidos periféricos en reposo y de la hiperactividad neuroendocrina, baja los niveles circulantes de catecolaminas, aumenta el tono vagal y mejora la sensibilidad de los baroreceptores y quimiorreceptores<sup>7,39,40</sup>. La frecuencia cardíaca de reposo y la submáxima disminuyen, mientras el doble producto en cargas submáximas aumenta más gradualmente y a niveles más bajos<sup>27,38,40</sup>. También se mejora la respuesta cronotrópica al ejercicio: la frecuencia cardíaca es más alta en cargas máximas y más baja durante la recuperación.<sup>38,40</sup>

Trabajos recientes muestran que 16 semanas de ejercicio regular pueden ayudar a modificar el estado neuroendocrino de reposo; se encuentran disminuciones de 26%, 32%, 30% y 27% en angiotensina, aldosterona, vasopresina y péptido natriurético atrial respectivamente.<sup>7,30,40</sup>

### Estado Inflamatorio y Antioxidante

Las citoquinas proinflamatorias participan en la fisiopatología de la IC. El entrenamiento físico es una estrategia terapéutica antiinflamatoria valiosa en el paciente con IC<sup>2,9,37,41</sup>. El ejercicio regular disminuye las concentraciones plasmáticas y musculares de citoquinas proinflamatorias (TNF: -37%, IL-6: -42%, IL-1 β: -48%)<sup>41,42</sup>, aumenta la IL-10 (antiinflamatoria) y pudiera prevenir la caquexia o revertirla<sup>30</sup>; además, el ejercicio modula el sistema inmune innato, influenciando la función de los linfocitos y macrófagos.<sup>37</sup>

El ejercicio regular tiene un potente efecto en la regulación



en baja en la inflamación mediada por plaquetas, disminuyendo los niveles plasmáticos de ligando CD40 soluble y selectina-P y, además, modula benéficamente la respuesta inmune en la IC ya que incrementa factores antiapoptóticos y aumenta la expresión y sensibiliza la actividad del IGF-137, 43, hecho asociado con disminución de apoptosis de miocitos y reversión de atrofia muscular; El ejercicio intenso disminuye marcadores periféricos de disfunción endotelial (factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), proteína 1 quimioatrayente de macrófagos (mcp-1), molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM 1. y molécula 1 de adhesión de célula vascular (VCAM-1)).37

Por otra parte, el entrenamiento físico reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias musculares y de la iNOS, aumenta la actividad de la Citocromo C, incrementa el “shear stress” en el endotelio vascular lo cual promueve la expresión de la eNOS, disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y prostanoideos e induce la expresión de la superóxido dismutasa(SOD).2,7,8

Según datos recientes, el efecto antiinflamatorio significativo del entrenamiento durante 20 semanas desaparece después de 1 año sin ejercicio sistemático documentado por el retorno a valores normales de ligando CD40 soluble y P-selectina44, lo que refuerza el concepto de la adherencia al ejercicio para optimizar los beneficios.

La Tabla 2 resume algunas vías inducidas por el ejercicio en la IC.

Tabla 2 Algunas vías inducidas por el ejercicio regular en pacientes con falla cardíaca
<b>Función Cardíaca:</b> aumento de la sensibilidad al calcio y contractilidad miocárdica, mejoría hemodinámica, restauración de preacondicionamiento isquémico, reversión de la incompetencia cronotrópica, antiremodelación(FEVI, EDV, ESV)
<b>Vasculatura:</b> aumento de la eNOS, NO, SOD, función endotelial, aumento de la expresión de VEGF; disminución ROS, estrés oxidativo
<b>Reflejos vasculares:</b> aumento de la sensibilidad de baroreceptores arteriales y mejora el control quimiorreceptor
<b>Neurohumoral:</b> disminución de la Angiotensina 2, receptores tipo 1 de angiotensina, ROS, actividad simpática; disminución de la Norepinefrina, vasopresina, aldosterona; disminución de NO y actividad vagal, HRV
<b>Músculo:</b> aumento de enzimas oxidativas, contenido mitocondrial, IGF-1, activación de la vía P13K/Akt, aumento de la expresión de PGC-1a; disminución del estrés oxidativo y citoquinas proinflamatorias, disminución de la miosina de fibras la, disminución de la expresión de la vía proteasoma-ubiquitina relacionada con atrofia, Inhibición de los FOXO
<b>Antiinflamatorio:</b> disminución de iNOS, TNF, IL-6, IL-1 β, CD40L, selectina-P, GM-CSF, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1; ↑ IL-10

### Efectos del Ejercicio en la Capacidad Física y el VO2 max.

Los pacientes con NHYA II-III tienen el VO2 max entre 12 y 19 ml kg min<sup>-1</sup> or 40–55% debajo de los pacientes sin IC<sup>8</sup>.

El EA prolonga la fase I de la cinética del consumo de oxígeno e incrementa la eficiencia en la pendiente de captación de oxígeno, lo cual es una medida de la función cardiopulmonar de reserva y tiene un alto valor pronóstico en la IC<sup>8,45</sup>.

El ejercicio aeróbico o combinado con entrenamiento de fuerza mejora significativamente la capacidad física y el VO2 max<sup>25,46</sup>; hay una tendencia hacia la superioridad del ejercicio intenso intermitente o de intervalos vs el aeróbico continuo<sup>46</sup> y hay evidencia de que el entrenamiento combinado maximiza los beneficios<sup>14,17,46</sup>. El incremento del VO2 max varía de 10 a 30%<sup>13</sup> y rara vez aumenta a 40 -45%<sup>46</sup>; También mejora el VO2 en el umbral anaeróbico (hasta 25%), el tiempo de ejercicio y la máxima carga lograda.<sup>7,8</sup>

Un metanálisis de entrenamiento en 2.387 pacientes encontró un incremento promedio del VO2 max de 17% en 57 estudios que lo midieron directamente, de 17% en 40 trabajos con ejercicio aeróbico, 9% en 3 estudios de EF, 15% en 13 investigaciones con entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza y 16% en 1 estudio con entrenamiento de los músculos inspiratorios.<sup>35</sup>

Los pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada pueden beneficiarse del entrenamiento y se ha encontrado mejoría de 30% de su capacidad funcional y VO2 max y calidad de vida.<sup>20</sup>

### Efectos del Ejercicio en la Función Respiratoria

El EA causa una disminución de la ventilación minuto submáxima, menor frecuencia respiratoria y volumen corriente, menor valor de la pendiente del equivalente ventilatorio del CO2 y aumento del umbral anaeróbico<sup>8</sup>.

Adicionalmente, el trabajo de fuerza de miembros superiores mejora la ventilación durante el ejercicio y la resistencia de los músculos respiratorios, aliviando la disnea. El ejercicio regular reduce la sensación de disnea en reposo y ejercicio<sup>2</sup>. El entrenamiento de los músculos inspiratorios aumenta su fuerza y resistencia, y mejora la capacidad física y la calidad de vida y es una alternativa al ejercicio aeróbico en las fases iniciales en pacientes muy descondicionados.<sup>8,47</sup>

### Beneficios Psicosociales

El ejercicio regular es un enfoque terapéutico efectivo para reducir la disnea y la fatiga muscular de los pacientes con IC, promoviendo su independencia y salud



psicosocial. Lo anterior, sumado con la mejoría de uno o más parámetros de la calidad de vida, se asocia con menos conductas de enfermedad crónica, depresión<sup>48</sup> y mejora su sensación de bienestar.<sup>24,30</sup>

Se ha encontrado mejoría de la calidad de vida después del entrenamiento independientemente de incrementos simultáneos de la capacidad aeróbica<sup>7, 21</sup>. Un meta-análisis reciente que analizó los efectos del ejercicio regular programado en la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con IC usando el “Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire” reporta una ganancia clínicamente significativa de 7,3 (3,3-11,4) puntos.<sup>20</sup>

### Efectos en la morbilidad y mortalidad

Hay al menos 34 estudios y varios meta-análisis que reportan mejoría en los resultados con disminución de las admisiones hospitalarias, tiempo de hospitalización, disminución de los costos, mejoría de los síntomas y efectos adversos y reducción del riesgo relativo de muerte con ejercicio regular en IC.<sup>2,22</sup>

Dos meta-análisis similares apoyan la tendencia a la disminución de los eventos clínicos en pacientes que entrenan<sup>23,24</sup>. El ExTraMATH encontró que 801 pacientes con seguimiento promedio 705 días pueden obtener los beneficios del ejercicio aunque los hombres mayores de 60 años, clase funcional NYHA III-IV, etiología isquémica, fracción de eyección <27%, VO<sub>2</sub> max < 15ml/Kg/min y duración del entrenamiento ≥ 28 semanas obtuvieron beneficios estadísticamente significativos; además, concluye que hay evidencia de la reducción promedio en la mortalidad y en las admisiones hospitalarias.<sup>24</sup>

Debido a que la mayoría de los estudios no han tenido poder estadístico adecuado para medir los efectos del ejercicio en los resultados clínicos se diseñó un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico<sup>22</sup> - HF-ACTION - para determinar la eficacia y seguridad del EA, cuyo desenlace primario compuesto fue: todas las causas de mortalidad o estancia hospitalaria) - 36 sesiones supervisadas (3 por semana en banda rodante, caminando o en bicicleta estática durante 12 semanas progresando a 30-35 minutos al 70% de la frecuencia cardíaca de reserva después de la sexta sesión) seguidas por entrenamiento en casa (40 minutos al 60-70% de la Frecuencia cardíaca de reserva, 5 veces por semana) vs cuidado usual solo - en 2331 pacientes con IC estable con fracción de eyección ≤ 35% y clase NYHA II-IV seguidos durante un promedio de 30 meses, que encontró que los participantes tenían una edad promedio de 59 años, 28% eran mujeres y 37% tenían NYHA III-IV, la etiología del IC fue isquémica en 51% y la FEVI promedio fue 25%. Un total de 736 pacientes completaron las 36 sesiones supervisadas en

3,9 meses. La adherencia al ejercicio disminuyó de una media de 95 minutos por semana durante el 4° al 6° mes de seguimiento a 74 minutos/semana durante el 10° a 12° mes y 50 minutos/semana al tercer año. Un poco más del 30% de los pacientes siempre realizaron más de la meta de tiempo semanal (120 minutos) y al menos el 8% del grupo control admitió ejercitarse en el período de seguimiento. El EA fue seguro y después de los ajustes de los principales predictores pronósticos del desenlace primario (duración en la prueba de esfuerzo, FEVI, puntaje en “Beck Depression Inventory II”, historia de fibrilación auricular), el EA se asoció con reducciones significativas moderadas de todas las causas de mortalidad u hospitalización (HR 0.89 (95% CI, 0.81-0.99; P=0.03) y de la mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones por IC (0.85 (95% CI, 0.74-0.99; P=0.03)<sup>22</sup>. También se encontró mejoría significativa moderada en el estado de salud del grupo EA determinado con el “Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire” a los 3 meses, que persiste durante el seguimiento<sup>9,22</sup>.

### Seguridad del Entrenamiento en IC

Los potenciales riesgos asociados con el ejercicio se deben considerar para garantizar la seguridad del entrenamiento físico en pacientes con IC. Varios factores pueden afectar el riesgo del programa de entrenamiento, siendo los 3 más importantes, la edad, la presencia de enfermedad cardíaca y la intensidad del ejercicio<sup>2</sup>. Los principales riesgos asociados con el ejercicio son la muerte súbita cardíaca y el infarto agudo de miocardio. La incidencia de muerte súbita en pacientes con enfermedad cardíaca es 1 en 60.000 horas-participante siendo más baja en actividades controladas como caminar, bicicleta y banda. Los sujetos menos activos tienen más riesgo de infarto de miocardio durante el ejercicio y actividad física habitual y el fitness cardiovascular tiene una fuerte relación inversa con este riesgo<sup>2</sup>. Meta-análisis, revisiones sistemáticas y el HF-ACTION ilustran la eficacia y seguridad del entrenamiento programado en pacientes con IC<sup>20-22, 25</sup>; un meta-análisis no encontró muertes relacionadas con el ejercicio durante más de 60.000 horas-paciente<sup>23</sup>.

Actualmente, está claro que el ejercicio aeróbico y de fuerza no empeoran la disfunción del ventrículo izquierdo, incluso pueden mejorarla<sup>2,7,8,32</sup>.

Finalmente, una revisión sistemática reciente encontró que los programas de rehabilitación cardíaca que incluyen ejercicio son costo-efectivos para falla cardíaca y enfermedad coronaria<sup>49</sup>; para maximizar los beneficios de cualquier modalidad de entrenamiento, la adherencia a la prescripción del ejercicio para IC u otra enfermedad, se debe evaluar, y determinar, por lo menos, las estrategias para promoverla y las barreras para realizarla.<sup>19,21,50</sup>



## Referencias:

1. MCMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, AURICCHIO A, BOHM M, DICKSTEIN K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J. England.* 2012; 33: 1787-847.
2. MCKELVIE RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev.* 2008;13:3-11.
3. SHIN JJ, HAMAD E, MURTHY S, PINA IL. Heart failure in women. *Clin Cardiol.* 2012;35:172-7.
4. ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125: e2-e220.
5. TRIPOSKIADIS FK, SKOULARIGIS J. Prevalence and Importance of Comorbidities in Patients With Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:354-62.
6. JESSUP M, ABRAHAM WT, CASEY DE, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119:1977-2016.
7. CRIMI E, IGNARRO LJ, CACCIATORE F, NAPOLI C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:292-300.
8. PAPATHANASIOU G, TSAMIS N, GEORGIADOU P, ADAMOPOULOS S. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49:267-77.
9. DOWNING J, BALADY GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol. United States: 2011 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc;* 2011; 58:561-9.
10. COWIE MR. Recent developments in the management of heart failure. *Practitioner.* 2012;256:25-9, 3.
11. PIEPOLI MF, GUAZZI M, BORIANI G, CICOIRA M, CORRRA U, DALLA LIBERA L, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:637-42.
12. HAYKOWSKY M, BRUBAKER P, KITZMAN D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:101-6.
13. PINA IL, APSTEIN CS, BALADY GJ, BELARDINELLI R, CHAITMAN BR, DUSCHA BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation.* 2003;107:1210-25.
14. DUSCHA BD, SCHULZE PC, ROBBINS JL, FORMAN DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev.* 2008;13:21-37.
15. CAHALIN LP, CHASE P, ARENA R, MYERS J, BENSI-MHON D, PEBERDY MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18:79-94.
16. GEORGIADOU P, ADAMOPOULOS S. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:128-32.
17. BRAITH RW, BECK DT. Resistance exercise: training adaptations and developing a safe exercise prescription. *Heart Fail Rev.* 2008;13:69-79.
18. YUNG LM, LAHER I, YAO X, CHEN ZY, HUANG Y, LEUNG FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). *Sports Med.* 2009;39:45-63.
19. PIEPOLI MF, CONRAADS V, CORRA U, DICKSTEIN K, FRANCIS DP, JAARSMAT, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:347-57.
20. TAYLOR RS, DAVIES EJ, DALAL HM, DAVIS R, DOHERTY P, COOPER C, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol.* 2012;162:6-13.
21. DAVIES EJ, MOXHAM T, REES K, SINGH S, COATS AJ, EBRAHIM S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:706-15.
22. O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL, KETEYIAN SJ, COOPER LS, ELLIS SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1439-50.
23. SMART N, MARWICK TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med.* 2004;693-706.
24. PIEPOLI MF, DAVOS C, FRANCIS DP, COATS AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart fai-



- lure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189.
25. VAN DER MEER S, ZWERINK M, VAN BRUSSEL M, VAN DER VALK P, WAJON E, VAN DER PALEN J. Effect of outpatient exercise training programmes in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*; 2011.
  26. MYERS J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13:61-8.
  27. MEZZANI A, CORRA U, GIANNUZZI P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13:13-20.
  28. BEER M, WAGNER D, MYERS J, SANDSTEDTE J, KÖSTLER H, HAHN D, NEUBAUER S, DUBACH P. Effects of exercise training on myocardial energy metabolism and ventricular function assessed by quantitative phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1883-91.
  29. MALFATTO G, BRANZI G, OSCULATI G, VALLI P, CUOCIO P, CIAMBELLOTTI F, et al. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2009;15:327-33.
  30. KETEVIAN SJ. Exercise training in congestive heart failure: risks and benefits. *Prog Cardiovasc Dis*. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011;53:419-28.
  31. HAYKOWSKY MJ, LIANG Y, PECHTER D, JONES LW, MCALISTER FA, CLARK AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2329-36.
  32. CHEN YM, LI ZB, ZHU M, CAO YM. Effects of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2012;66:782-91.
  33. KEMI OJ, HOYDAL MA, HARAM PM, GARNIER A, FORTIN D, VENTURA-CLAPIER R, et al. Exercise training restores aerobic capacity and energy transfer systems in heart failure treated with losartan. *Cardiovasc Res*. 2007;76:91-9.
  34. PERSEGHIN G, DE COBELLI F, ESPOSITO A, BELLONI E, LATTUADA G, CANU T, et al. Left ventricular function and energy metabolism in middle-aged men undergoing long-lasting sustained aerobic oxidative training. *Heart*. 2009;95:630-5.
  35. VENTURA-CLAPIER R. Exercise training, energy metabolism, and heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34:336-9.
  36. SMART NA, MEYER T, BUTTERFIELD JA, FADDY SC, PASSINO C, MALFATTO G, et al. Individual patient meta-analysis of exercise training effects on systemic brain natriuretic peptide expression in heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:428-35.
  37. NIEBAUER J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13:39-49.
  38. BRUM PC, BACURAU AV, MEDEIROS A, FERREIRA JC, VANZELLI AS, NEGRAO CE. Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44:827-35.
  39. PATEL KP, ZHENG H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H527-37.
  40. NEGRAO CE, MIDDLEKAUFF HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13:51-60.
  41. SMART NA, STEELE M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. *Congest Heart Fail*. 2011;17:110-4.
  42. GIELEN S, ADAMS V, MOBIUS-WINKLER S, LINKE A, ERBS S, YU J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:861-8.
  43. HAMBRECHT R, SCHULZE PC, GIELEN S, LINKE A, MOBIUS-WINKLER S, ERBS S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:401-6.
  44. BJORNSTAD HH, BRUVIK J, BJORNSTAD AB, HJELLES-TAD BL, DAMAS JK, AUKRUST P. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:43-8.
  45. GADEMAN MG, SWENNE CA, VERWEY HF, VAN DE VOOREN H, HAEST JC, VAN EXEL HJ, et al. Exercise training increases oxygen uptake efficiency slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:140-4.
  46. SMART NA, DIEBERG G, GIALLAURIA F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol*: 2011 Elsevier Ireland Ltd; 2011.
  47. SMART NA, GIALLAURIA F, DIEBERG G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*: Crown 2012. Published by Elsevier Ireland Ltd; 2012.
  48. BLUMENTHAL JA, BABYAK MA, O'CONNOR C, KETEVIAN S, LANDZBERG J, HOWLETT J, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA*. 2012;465:74.
  49. WONG WP, FENG J, PWEE KH, LIM J. A systematic review of economic evaluations of cardiac rehabilitation. *BMC Health Serv Res*; 2012;12:243.
  50. TIERNEY S, MAMAS M, WOODS S, RUTTER MK, GIBSON M, NEYSES L, et al. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. *Heart Fail Rev*. 2012;17:107-15.



## Masa cardíaca derecha, a propósito de un caso

Florencia Aravena<sup>1</sup>, Nikol Araya<sup>3</sup>, Juan Morales<sup>2</sup>, Jorge Carabantes<sup>2</sup>, Patricio Sanhueza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Becada de Cardiología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

<sup>2</sup> Cardiólogo, Servicio de Cardiología Hospital San Juan de Dios

<sup>3</sup> Becada de Medicina Interna, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

Recibido 25 de octubre 2012 / Aceptado 12 marzo 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 66-70

### Resumen

El presente caso clínico trata de una paciente mujer de 42 años, en quien se encuentra una masa intracardíaca del corazón derecho, que estudiada con imágenes derivadas de ecocardiografía de superficie

y transesofágica lleva a la sospecha de trombo, que es confirmado tras excéresis quirúrgica. Se analizan las etiopatogenias posibles y diagnóstico diferencial de masas intracardíacas.

**Palabras claves:** Trombosis, trombectomía, ecocardiografía trans esofágica.

### Clinical case: Right ventricular intracardiac mass.

A 42 year old woman is found to have right ventricular intracardiac mass through surface and transesophageal echocardiography. Characteristics of the mass suggest a thrombus which is confirmed at the time of surgical removal. Different etiologies and differential diagnosis

of intracardiac masses is discussed.

**Keywords:** thrombosis, thrombectomy, echocardiography, transesophageal Stem cell implantation, myocardial function, myocardial infarction.

#### Correspondencia:

Dr. Patricio Sanhueza  
Hospital San Juan de Dios  
psanhuezacardemil@yahoo.es



Encontrar en un paciente una masa a nivel cardíaco produce un dilema diagnóstico siendo necesario realizar un diagnóstico diferencial. Una posible causa podría ser un trombo, que se asocia a complicaciones embólicas. Sin embargo, es poco frecuente encontrar en un paciente con tromboembolismo pulmonar un trombo en el ventrículo derecho (VD) <sup>1</sup>.

Si bien la presentación clínica sumado al estudio imagenológico orientan a su posible etiología, sólo el estudio anatomopatológico permitirá establecer el diagnóstico de certeza.

Figura 1. Ecocardiografía transtorácica. Se evidencia a nivel de VD masa redondeada heterogénea en septum interventricular

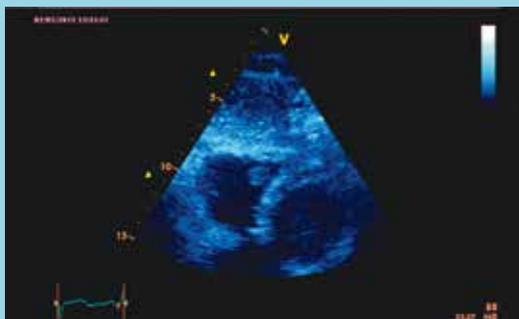
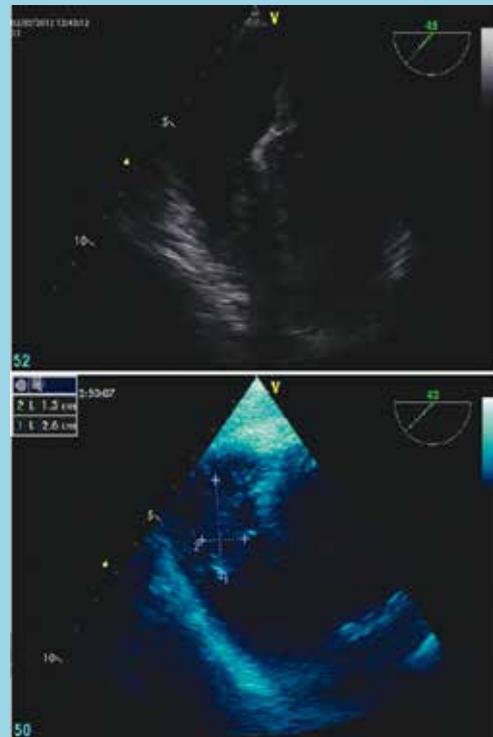


Figura 3. Ecocardiografía transesofágica. A nivel apical del VD se visualiza masa de 26 x 14 mm sobre la cual hay otra de aspecto pediculado de 14 mm de longitud máxima.



### Descripción del caso clínico

Se trata de una mujer de 42 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Su cuadro se inicia un año previo a su ingreso a hospital San Juan de Dios, con compromiso del estado general asociado a fiebre de carácter intermitente,

aparecen lesiones papulares en piernas y anorexia. Se agrega posteriormente palpitaciones, disnea de esfuerzos moderados. En el laboratorio destacaba anemia leve normocítica normocrómica con VHS elevada (95 mm/h), leucocitosis con predominio polimorfonuclear. La proteína C reactiva,  $\beta$ 2microglobulina, ácido 5

Figura 2. AngioTAC de Tórax. Masa intracavitaria VD, con signos de tromboembolismo pulmonar agudo y crónico.

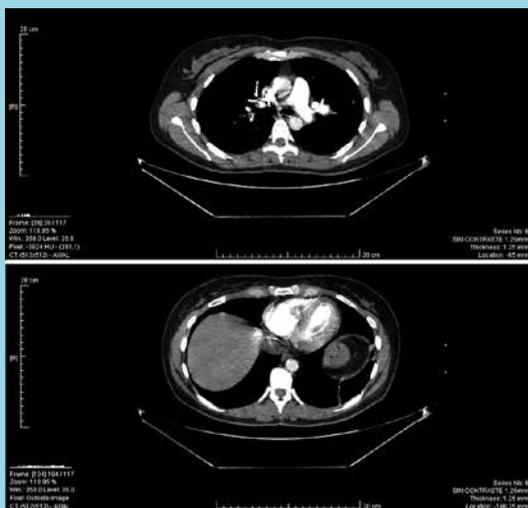


Figura 4. RNM: En región apical de VD se observa imagen de baja señal de 14 x 18 mm adherida a la trabécula septo marginal, sin implantación a la pared septal ni lateral, no se impregna con medio de contraste paramagnético.





hidroxiindolacético, cinética de hierro y calcemia, estaban normales. El estudio inmunológico fue negativo en 2 oportunidades (ANA, ENA, anti mieloperoxidasa, anti- DNA, anticardiolipinas, FR); se realizó ASO, VDRL, IgM Bartonella, virus hepatitis, VIH, 3 series de hemocultivos (sin mediar antibióticos), urocultivo, panel viral, cultivo de expectoración y 2 baciloscopías, todos negativos; las hormonas tiroideas mostraban alteración compatible con hipertiroidismo subclínico. La ecografía abdominal no reveló hallazgos patológicos; la radiografía de tórax reveló signos de neumonitis. La ecocardiografía transtorácica (ETT) muestra una masa en VD heterogénea de bordes netos, de 1,19 x 2,25 cm, adosada al septum interventricular por un fino pedículo (Figura 1). Se amplió el estudio para descartar neoplasia oculta: TAC de abdomen y pelvis, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, mamografía y cintigrama óseo, sin alteraciones. Se comprobó bocio multinodular con nódulos de aspecto coloideo bilaterales y nódulo sólido derecho (éste se punciona, siendo el estudio histológico compatible con un nódulo coloideo).

Se plantea el diagnóstico diferencial de masa ventricular y dentro de éste el de trombo. Dadas las características ecográficas, se decide iniciar tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular. Después de 3 semanas de tratamiento, la ecocardiografía no mostró cambios. Se realizó angioTAC de tórax (Figura 2) el cual mostró una masa en el VD asociada a signos de TEP agudo y crónico, con focos condensativos periféricos con carácter de infartos y numerosos nódulos pulmonares de aspecto inespecíficos bilaterales (¿embolia séptica o tumoral?). Se hizo ecocardiografía transesofágica (ETE) (Figura 3) la cual evidenció una masa a nivel apical del VD, sobre la cual se observa otra de aspecto pediculado, sin alteraciones de la motilidad del VD.

Se complementó el estudio con una resonancia nuclear magnética (RNM) cardíaca (Figura 4), esta describe en la región apical del VD una imagen que con mayor probabilidad corresponde a un trombo organizado.

Con todos los estudios y antecedentes recopilados y persistiendo la sospecha que la masa fuera de origen tumoral, se decide la exéresis de ésta. En el procedimiento quirúrgico se encuentran varias masas friables que dan salida a material de aspecto purulento (biopsia rápida informa detritus, polimorfonucleares y es negativo para células neoplásicas).

Postcirugía se decide inicio de antibióticos con vancomicina, ceftriaxona y amikacina, debido a la sospecha de endocarditis infecciosa. Este tratamiento

se mantuvo durante 42 días debido a que post cirugía el paciente presenta parámetros inflamatorios elevados y un nuevo estudio con TAC de tórax sugiere un aneurisma infeccioso en la arteria pulmonar. El estudio bacteriológico de pieza quirúrgica (cultivo corriente y hongos) fue negativo, al igual que la tinción de inmunohistoquímica (PAS, Giemsa y Gram). La histología definitiva fue compatible con trombo fibrinoleucocitario. A la luz de los hallazgos se reinicia anticoagulación, dándose de alta con esta terapia.

#### Aproximación clínica

Frente a un paciente con una masa intracavitaria hay cuatro entidades posibles: variaciones de la normalidad, trombos, vegetaciones y neoplasias.

Entre las variantes de la normalidad, ubicadas en las cavidades derechas, se encuentran<sup>1</sup>:

- La red de Chiari, que es un remanente del seno venoso embrionario, se presenta en un 3% de los corazones normales. Aparece como una imagen móvil, reflectiva en la aurícula derecha (AD) que surge desde el orificio de la vena cava inferior (VCI) y se extiende hasta el septo interauricular o la válvula tricúspide.
- Válvula de Eustaquio, que es una banda de tejido que se extiende desde el orificio de la VCI a través de la pared posterior de la AD hasta el septo bajo la fosa oval.
- Banda moderadora. Es una trabeculación muscular prominente sólo presente en el VD. Se visualiza como una gruesa banda ecodensa desde el septo interventricular a través del VD a la base del músculo papilar anterior.
- Aneurisma del septo interauricular, que es una membrana, fina, prominente en el septo interauricular que protruye al menos 15 mm.

En cuanto a los trombos son masas laminares o esféricas móviles, no infiltrativas de la pared, con una densidad ecocardiográfica mayor que la del miocardio adyacente, generalmente ubicadas en la orejuela izquierda, o en la transición de la VCI a AD. Los trombos ventriculares izquierdos afectan al 5 - 15% de los pacientes con infarto agudo al miocardio. Los trombos en las cavidades derechas son raros, se describe en el 4 - 18% de los pacientes que presentan TEP<sup>1,2</sup>, a veces asociados a enfermedades como síndrome antifosfolípidos, Behcet o neoplasias. En éstos se describen tres tipos<sup>3,4</sup>:

- Tipo A: los trombos son de forma serpentiforme, extremadamente móviles, asociados a TEP y/o



trombosis venosa profunda (78 – 98%).

- b. Tipo B: los trombos son inmóviles, morfológicamente semejantes a los trombos que se localizan en el ventrículo izquierdo. Se asocian en 35- 40% a TEP.
- c. Tipo C: trombos extremadamente móviles, de forma no serpentiformes, con riesgo intermedio de desarrollar TEP (65%).

La mayoría de los trombos se diagnostican a través de la ecocardiografía y plantean un desafío diagnóstico, en pacientes con mala ventana acústica, con mal delineamiento del borde endocárdico o con problemas en la adquisición de imágenes a nivel apical.

Las vegetaciones se dan en el contexto de cuadro infeccioso, localizándose habitualmente a nivel valvular. La endocarditis del lado derecho del corazón representa el 5 – 10 % de ellas. Se describen casos anecdóticos que afectan la válvula de Eustaquio, el septum interventricular o la pared libre del VD, cuerpos extraños endocavitarios (catéteres, marcapasos)<sup>5</sup>.

En cuanto a las neoplasias, los síntomas son variados e inespecíficos, y pueden ser primarias o secundarias, siendo éstas 20 – 40 veces más frecuentes que las primarias<sup>6</sup>.

- a. Los tumores primarios, se pueden presentar a cualquier edad, siendo más frecuentes entre la 3<sup>a</sup> y la 6<sup>a</sup> década de la vida. Son generalmente benignos (70 - 75%), un 50% corresponden a mixomas los cuales rara vez comprometen solo el ventrículo derecho (3-4% de los casos). (7)
- b. Los malignos (25%) generalmente son sarcomas (angiosarcomas, rhabdomyosarcomas), seguidos de linfomas.
- c. Las metástasis se localizan a nivel pericárdico y suelen ser múltiples. Cualquier neoplasia (sobre todo pulmón, mama, melanomas y linfomas), salvo las de sistema nervioso central, pueden metastatizar a corazón. Los tumores carcinoides afectan la válvula tricúspide y/o pulmonar generando estenosis.

Tanto las vegetaciones como los tumores y los trombos

pueden generar embolias al territorio pulmonar.

En relación al estudio de las masas intracardíacas, la ecocardiografía es el método de elección para su detección, seguimiento y diagnóstico diferencial. La ETE permite una mejor visualización de estas con una sensibilidad cercana al 100% para el diagnóstico de trombos frente a la ETT (sensibilidad de 69%)<sup>8</sup>. La ETE provee detalles estructurales como la invasión de la estructura cardíaca subyacente. La ecocardiografía, sin embargo, no siempre es capaz de hacer el diagnóstico diferencial de las mismas, pudiendo esto estar relacionado con la interpretación errónea de las imágenes obtenidas. Sin duda, la ecocardiografía, es el método más usado por su accesibilidad y costo, pero la RNM es superior al permitir evaluar más detalladamente la composición de la masa, su vascularización y relación de la masa con las estructuras cardíacas. Es por esto que la RNM tiene indicación clase I para el estudio de tumores cardíacos según la sociedad Europea de Cardiología.<sup>9</sup>

Sigue siendo el estudio histopatológico el gold estándar para el diagnóstico definitivo.

### Discusión

En este caso la causa infecciosa era posible, debido a que presentaba un cuadro febril prolongado, sumado a embolías pulmonares. Sin embargo, el estudio en búsqueda de infección fue negativo. Se planteó la hipótesis de neoplasia primaria, por tener síntomas constitucionales, falta de respuesta al tratamiento anticoagulante, con cuadro febril prolongado y sin tumores en otras localizaciones, descartándose esta opción con el resultado de la biopsia. El trombo se consideró, por las características imagenológicas y las lesiones pulmonares embólicas, sin embargo, era llamativa la localización, debido a que el encontrar trombos en las cavidades derechas es poco frecuente, y no respondió en un inicio al tratamiento anticoagulante. La biopsia dio el diagnóstico de certeza final.



### Referencias:

- 1 TORBICKI A, GALIE N, COVEZZOLI A, ROSSI E, DE ROSA M, GOLDBERGER M. Right Heart Thrombi in Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245-51
- 2 PIÑEIRO, D. Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana SA. 2005.
- 3 CASAZZA F, BONGARZONI A, CENTONZE F, MORPURGO M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79:1433-1435.
- 4 European Working Group on Echocardiography and G KRONIK. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989; 10:1046-1059.
- 5 ZIJLSTRA F, FIORETTI P, ROELANDT J. Echocardiographic demonstration of free wall vegetative endocarditis complicated by a pulmonary embolism in a patient with ventricular septal defect. *Br Heart J*. 1986; 55: 497 – 499
- 6 BRUCE MCMANUS. Chapter 74: Primary Tumors of the heart. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia. Elsevier, 2012; 1638 – 1648
- 7 REYNEN K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995; 333: 1610 – 7
- 8 TOYODA K, YASAKA M, NAGATA S, YAMASHITA N, IMAKITA S, YAMAGUCHI T. Transesophageal echocardiography for detecting intracardiac thrombi in embolic stroke. *Angiology* 1993; 44 : 376 – 83
- 9 PÉREZ D, GARCÍA M, GARCÍA M, ZAMORANO J, FERREIRÓS J, LAFUENTE J. Utilidad de la resonancia magnética en el estudio de las masas cardíacas y de la afección pericárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6:30 – 40.
- 10 AL-HALASEH W, SHAH N, DE GREGORIO J – Right ventricular thrombus mimicking a myxoma in a 19 year old man. *Hosp Physician* 2005; 41 : 39 – 42

## Instrucciones a los autores

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

### Artículos

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

### Página de Título

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

### Resumen

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

### Introducción

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

### Métodos

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

### Resultados

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

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

### Discusión

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

### Referencias

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

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

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

### Tablas y Figuras

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

Las figuras o fotografías deben venir anexadas en un Power Point o en el mismo word del artículo original y deben tener entre 300 y 600 píxeles/dpi, en formato jpg o gif.

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

### Casos Clínicos

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

### Cartas al Editor y otros

Se publicarán cartas al Editor con una extensión máxima de 4 páginas, tamaño carta, a 11/2 espacio, que podrán versar sobre trabajos publicados en la Revista o temas de interés general. Las opiniones expresadas en cartas al Editor son de exclusiva responsabilidad de sus autores y no comprometen en ningún sentido la opinión de la Revista Chilena de Cardiología, o de sus editores. Los editores se reservan el derecho de aceptarlas.  
El editor y/o editores adjuntos podrán introducir cambios al texto que ayuden a su claridad sin alterar el significado. Es facultad del editor la decisión final respecto a la publicación del trabajo.  
Las editoriales y otras secciones especiales son encomendadas directamente por el comité editorial a los autores.

### Guía de exigencia para los manuscritos y responsabilidad de autoría

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

## Guía de exigencias para los manuscritos

### (Extractadas de las "instrucciones a los autores")

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

- 1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de esta revista
- 2. El texto está escrito a 1 ½ espacio, en hojas tamaño carta.
- 3. Respeta el límite máximo de longitud permitido por esta Revista: 12 páginas para los "Trabajos de investigación"; 6 páginas para los "Casos Clínicos", 10 páginas para los "Artículos de revisión" y 4 páginas para las "Cartas al editor".
- 4. Incluye un resumen de hasta 250 palabras, en castellano y en lo posible, traducido al inglés.
- 5. Las citas bibliográficas se limitan a un máximo de 30 y se presentan con el formato internacional exigido por la revista.
- 6. Incluye como citas bibliográficas sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas pueden incluirse como citas bibliográficas únicamente cuando están publicados en revistas de circulación amplia.
- 7. En "Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas internacionalmente. Para los estudios en humanos, se debe identificar a la institución o el comité de ética que aprobó su protocolo.
- 8. El manuscrito fue organizado de acuerdo a las "Instrucciones a los autores", publicadas en cada revista y se entregan 3 copias de todo el material incluso de las fotografías.
- 9. Las tablas y figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción a imprenta.
- 10. Si se reproducen tablas o figuras tomadas de otras publicaciones, se proporciona autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
- 11. Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas.
- 12. Se indican números telefónicos y de fax del autor que mantendrá contacto con la revista.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_ Correo electrónico \_\_\_\_\_

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

---

---

---

---

---

---



## *Identificación de la responsabilidad de autoría*

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

### **TITULO DEL MANUSCRITO:**

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

---

---

---

---

---

---

---

## *Declaración de Conflicto de Intereses:*

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.

# 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<sup>1\*</sup>
- Sin incremento en IM<sup>1,2</sup>

### SEGURIDAD

#### AÑADIENDO PROTECCIÓN AL REDUCIR LOS SANGRADOS MÁS TEMIDOS

- Reduce significativamente la HIC y el sangrado fatal<sup>1</sup>
- Tasa de sangrado general similar comparado con warfarina<sup>1</sup>

### RIESGO-BENEFICIO

#### CONTRIBUYENDO A LA PROTECCIÓN TOTAL DEL PACIENTE

- Balance tranquilizador de eficacia y seguridad<sup>1</sup>
- Estudiado en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos con comorbilidades comunes<sup>1</sup>

### SIMPLE

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

- Dosis fija simple; dosis específica para pacientes con insuficiencia renal moderada<sup>3</sup>
- Sin monitoreo de coagulación; bien tolerado<sup>3</sup>



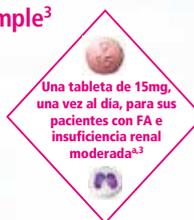
## Xarelto® 20mg (Xarelto® 15 mg), Una Tableta, Una vez al día: Simple protección para más pacientes

### Protección con una dosis fija simple<sup>3</sup>



Simple de iniciar

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



Simple de cumplir

- ♦ Para sus nuevos pacientes con FA, Xarelto® (Rivaroxabán) proporciona protección desde el día uno<sup>3</sup>
- ♦ 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)<sup>3</sup>

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

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

<sup>a</sup>Insuficiencia renal moderada=depuración de creatinina 50-30 mL/min.

<sup>b</sup>El INR no es una medida dependiente de la actividad anticoagulante de Xarelto®, no debe ser usado para evaluar la misma.

<sup>c</sup>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.

<sup>d</sup>Prevención 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.

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

