



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Pérez L et al. SCA como manifestación de la reestenosis intrastent
- Massardo T et al. Seguimiento a 5 años de pacientes diabéticos estudiados con perfusión miocárdica
- Seguel E et al. Aspirina exclusiva post reemplazo valvular aórtico con bioprótesis
- Becker P et al. Switch arterial en dextrotransposición de grandes arterias

Investigación Básica

- Román D et al. Elementos traza en tejidos cardiovasculares de pacientes de Antofagasta – Chile

Editorial

- Dussailant G. Reestenosis intrastent, ¿un fenómeno benigno?

Artículo de revisión

- Úbeda C et al. Protección radiológica en cardiología intervencionista pediátrica

Imágenes EN CARDIOLOGÍA

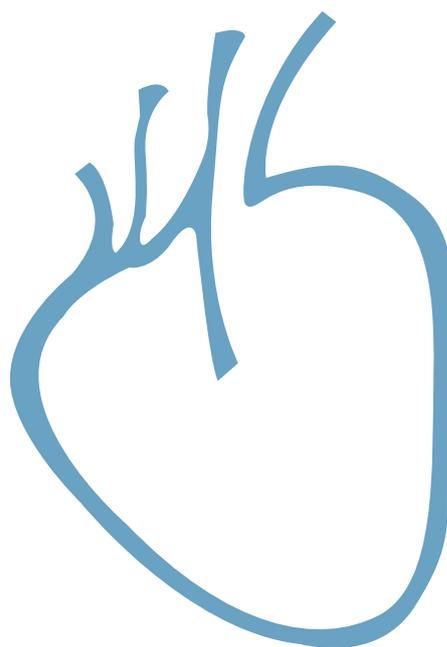
- Carvajal L et al. Doble orificio valvular mitral

Casos clínicos

- Pulido N et al. Síndrome de Sengers



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

Editores Internacionales

Dr. Tomás Romero, Sharp Chula Vista Medical Center, California, EE.UU.
Dr. Conrad 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 solamente por vía electrónica a revista.cardiologia@sochicar.cl, respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos serán sometidos a arbitraje de expertos previamente a su publicación. La revista se reserva el derecho de rechazar o hacer correcciones de forma a los textos enviados. Esta revista puede leerse también en formato digital ingresando a www.sochicar.cl y www.scielo.cl.

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



Índice

Investigación Clínica

- **Síndrome coronario agudo como manifestación clínica de la reestenosis intrastent.** 181

Luis Pérez, Aníbal Domínguez, Eduardo Lecannelier, Reinaldo Venegas, Ángela Venegas, Felipe Constanzo, Karina Wilson, Isabel Robles, Alejandro Aguayo, Susan Taylor, Patricio Silva, Maritza Flores.

- **Seguimiento a cinco años en pacientes diabéticos sin síntomas cardíacos estudiados con perfusión miocárdica.** 187

Teresa Massardo, Hernán Prat, Verónica Araya, Isabel Berrocal, Rodrigo Jaimovich, René Fernández.

- **Prevención de eventos tromboembólicos con aspirina exclusiva post reemplazo valvular aórtico con bioprótesis.** 196

Enrique Seguel, Roberto González, Aleck Stockins, Emilio Alarcón, Nicolás Silva, Gonzalo Concha.

- **Resultados inmediatos y alejados del switch arterial en pacientes con dextrotransposición de grandes arterias: experiencia de 20 años.** 204

Pedro Becker, Matías Delgado, Patricia Frangini, Rodrigo González, Gonzalo Urcelay, Cristián Clavería, Francisco Garay, Pamela Zelada, Daniel Springmüller, Guillermo Lema, Jaime Cerda, Felipe Heusser.

Investigación básica

- **Niveles de elementos traza en tejidos cardiovasculares de pacientes sometidos a cirugía cardíaca en la región de Antofagasta, Chile** 214

Domingo Román, Carlos Solar, Isabel Pizarro.



Editorial

- *Reestenosis intra-stent, ¿un fenómeno benigno?* 221
Gastón Dussailant.

Artículo de revisión

- *Protección radiológica en cardiología intervencionista pediátrica. Avances y desafíos para Chile.* 223
Carlos Úbeda, Patricia Miranda, Eliseo Vaño y Diego Nocetti.

Imágenes en cardiología

- *Ecocardiografía en el diagnóstico de doble orificio valvular mitral.* 230
Luis Carvajal, Marcela Alburquenque, Patricia Álvarez.

Caso Clínico

- *Síndrome de Sengers: comunicación de dos casos en Chile.* 233
Nathan Pulido, Julio Rivera, Marta Arriaza, Miguel Saavedra, Gustavo Ríos.

Fe de erratas

240



Clinical Research

-
- **Acute coronary syndrome as a clinical presentation of in-stent re-stenosis** 181
Luis Pérez, Aníbal Domínguez, Eduardo Lecannelier, Reinaldo Venegas, Ángela Venegas, Felipe Constanzo, Karina Wilson, Isabel Robles, Alejandro Aguayo, Susan Taylor, Patricio Silva, Maritza Flores.

 - **Myocardial perfusion studies in asymptomatic patients with Diabetes Mellitus are controversial.** 187
Teresa Massardo, Hernán Prat, Verónica Araya, Isabel Berrocal, Rodrigo Jaimovich, René Fernández.

 - **Prevention of thrombo-embolic events with aspirin alone after aortic valve replacement with a biologic prosthesis** 196
Enrique Seguel, Roberto González, Aleck Stockins, Emilio Alarcón, Nicolás Silva, Gonzalo Concha.

 - **Early and late results of the Switch operation for D-Transposition of the Great Vessels. Clinical experience in 108 patients operated on between 1992 and 2012** 204
Pedro Becker, Matías Delgado, Patricia Frangini, Rodrigo González, Gonzalo Urcelay, Cristián Clavería, Francisco Garay, Pamela Zelada, Daniel Springmüller, Guillermo Lema, Jaime Cerda, Felipe Heusser.

Basic Research

-
- **Trace elements in cardiovascular tissues of patients undergoing cardiac surgery in a heavy metal contaminated area, the Antofagasta region (Chile)** 214
Domingo Román, Carlos Solar, Isabel Pizarro.

Editorial

-
- **In-stent restenosis: a benign condition?** 221
Gastón Dussaillant.

Review Article

-
- **Radiation protection in pediatric interventional cardiology. Current status and challenges in Chile.** 223
Carlos Úbeda, Patricia Miranda, Eliseo Vaño y Diego Nocetti.



Images in cardiology

- *Echocardiographic findings in congenital double mitral valve orifice* 230
Luis Carvajal, Marcela Alburquenque, Patricia Álvarez.

Case Report

- *Sengers Syndrome: report of two cases in Chile.* 233
Nathan Pulido, Julio Rivera, Marta Arriaza, Miguel Saavedra, Gustavo Ríos.

Erratum

240

NOVEDAD: Xarelto® 15 mg y 20 mg para el tratamiento de TVP y prevención secundaria de TVP y EP¹

La solución monoterapia.

Tratamiento efectivo de la TVP con simplicidad intrínseca

Sin inyecciones¹

Sin restricciones dietarias^{1,2}

Sin la necesidad de monitoreo de la coagulación¹

Un esquema de dosificación diseñado para optimizar la protección de los pacientes

Una dosis inicial más alta asegura un tratamiento efectivo cuando los pacientes más lo necesitan



Xarelto® 15 y 20 mg tabletas deben ser tomados con alimentos

TVP=trombosis venosa profunda
EP= embolismo pulmonar

Bayer HealthCare

Primer Inhibidor Oral Directo del Factor Xa
Xarelto®
rivaroxabán
Simple protección para más pacientes

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Xarelto® 15 mg: Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de rivaroxaban. Xarelto® 20 mg: Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de rivaroxaban. **Indicación(es):** Xarelto® 15 y 20 mg está indicado para la 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. Xarelto® está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y para la prevención de la TVP recurrente y el embolismo pulmonar (EP) después de una trombosis venosa profunda aguda en adultos. **Contraindicaciones:** Xarelto® 15 mg y 20 mg está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido. En hemorragia activa, clínicamente significativa. Enfermedad hepática la cual se asocia a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluyendo pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. Contraindicado durante el Embarazo y sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna. **Advertencias y precauciones:** no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. Ritonavir). Debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 30-15 mL/min, no se recomienda el uso en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC: < 15 mL/min). Xarelto® 15 mg y 20 mg, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia. Xarelto® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. No está recomendado en el tratamiento de la Embolia pulmonar aguda. Xarelto® contiene Lactosa. **Eventos Adversos:** **Frecuentes:** Anemia, taquicardia, Hemorragia gastrointestinal, náuseas, estreñimientos, dolores gastrointestinales, dispepsia, diarreas, vómitos, fiebre, edema periférico, mareo, cefalea, síncope, epistaxis, Exantema, hipotensión, **Poco frecuentes:** trombocitosis, sequedad de la boca, edema localizado, dermatitis alérgica, secreción de la herida, aumento de la fosfatasa alcalina, Hemartrosis, Hemoptisis, Urticaria, aumento de la bilirrubina, **Raros:** Ictericia, Hemorragia Muscular, Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT).

Referencias: 1. Xarelto [summary of product characteristics], draft. Leverkusen, Germany: Bayer HealthCare AG; December 2010. 2. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;(26);363:2499-2510.

Para mayor información visite www.bayerpharma.cl





Síndrome coronario agudo como manifestación clínica de la reestenosis intrastent

Luis Pérez^{1,2}, Aníbal Domínguez², Eduardo Lecannelier^{1,2}, Reinaldo Venegas^{1,2}, Ángela Venegas², Felipe Constanzo^{2,a}, Karina Wilson², Isabel Robles^{1,b}, Alejandro Aguayo², Susan Taylor², Patricio Silva², Maritza Flores^{2,c}

Laboratorio de Hemodinamia Hospital Guillermo Grant Benavente¹ y Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción²

(a) Alumno de la Escuela de Medicina
(b) Tecnólogo Médico
(c) Profesora de Estadística

Recibido 19 de agosto 2013 / Aceptado 17 de noviembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 181 - 186

Antecedentes: La reestenosis intrastent (RES) es considerada responsable sólo de una mayor necesidad de reintervención. Sin embargo, se ha reportado que 30-60% de las RES se presentan como un síndrome coronario agudo (SCA).

Objetivo: Conocer las incidencias de SCA como manifestación de RES y su relación con mortalidad.

Método: Se analizaron pacientes que presentaron SCA como manifestación de RES y se compararon con los de presentación estable (ECE) respecto de la edad, factores de riesgo, evento clínico inicial que motivó la angioplastia coronaria (AC), stent utilizado y las características de la RES. Se comparó mortalidad a 30 días y alejada.

Resultados: Entre 2006 y 2011, analizamos 210 pacientes con RES, de los cuales 68 (32%) se

presentaron como SCA y 142 (68%) como ECE. La edad fue similar en ambos grupos (62,6 vs 62,7 años, NS). La prevalencia de diabetes fue 30% vs 22% (p=0,02), respectivamente, sin diferencias en otras características. Del grupo con SCA, 21 pacientes (31%) tuvieron un infarto con supradesnivel ST (SDST), 20 (29%) un infarto sin SDST y 27 (40%) una Angina Inestable (AI). La mortalidad a 30 días fue 2,9% vs 2,1% (NS), y la mortalidad alejada fue 12,2% vs 6,4% (p=0.4). No se identificaron predictores independientes para la presentación como SCA.

Conclusión: El SCA con todas sus manifestaciones clínicas es una presentación frecuente de RES. Estos resultados sugieren que la RES no es una entidad benigna.

Correspondencia:

Dr. Luis A. Pérez Pino
Laboratorio de Hemodinamia, Hospital Gmo. Grant Benavente,
San Martín 1436, Concepción
l.perezp@yahoo.es



Acute coronary syndrome as a clinical presentation of in-stent re-stenosis

In-stent re-stenosis (ISR) has been associated with a high incidence of reintervention, but in addition some reports indicate that acute coronary syndromes (ACS) are a frequent clinical presentation. In this study of 210 patients with ISR we found that ACS was the presenting event in 31% of patients while a stable clinical event occurred in 69%. In the ACS group 21 patients (31%) had an STEMI, 20 (29%) an NSTEMI and 27 (40%) patients presented with unstable angina. Comparing ACS vs SE groups, clinical cha-

racteristics were similar, except for diabetes which was more frequent in ACS (30% vs 22%, $p=0,02$). Thirty day mortality was 2,9% vs 2,1% ($p=ns$) and long term mortality was 12,2% vs 6,4%, respectively ($p=0,18$). In multivariate analysis, there were no independent predictors of an SCA presentation. In conclusion, ACS is a frequent clinical presentation of ISR and it is not always a benign condition.

Keywords: In stent re-stenosis, acute coronary syndrome

Introducción: La angioplastia coronaria (AC) ha demostrado ser un método seguro de revascularización coronaria, con resultados clínicos superiores al tratamiento médico, tanto en síndromes coronarios agudos (SCA), como en enfermedad crónica estable (ECE)^{1,2}.

A pesar de la evolución en la técnica, desde la AC con balón a los stents con droga, la AC se asocia a una incidencia variable de reestenosis (RES) y a la necesidad de una nueva intervención coronaria.

La RES ha sido considerada una entidad clínicamente benigna, con angina estable como su principal manifestación y, por ende, de baja mortalidad. Sin embargo, recientes publicaciones han demostrado que alrededor de un 30% a 60% de las RES se presentan como un nuevo SCA con el consiguiente riesgo de infarto y de muerte³⁻⁷. En nuestro centro, cuando estudiamos las formas de presentación de las RES, observamos que el 70% se presenta de manera estable y el 30% restante como un SCA (datos no publi-

cados).

El objetivo de nuestro trabajo fue conocer la incidencia de SCA como presentación clínica de una RES, analizar las características clínicas de los pacientes y su influencia en la mortalidad precoz y alejada.

Método: Se analizó la base de datos del Laboratorio de Hemodinamia del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, en el período Enero 2006 a Diciembre 2011, y de manera retrospectiva se buscaron los casos de pacientes con diagnóstico de RES. Identificado el grupo, se clasificó según la presentación clínica de la RES: SCA y ECE. El grupo SCA incluyó el Infarto agudo al miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (c/SDST), el IAM sin elevación del segmento ST (s/SDST) y la angina inestable (AI). La ECE incluía todos los casos con dolor anginoso y/o disnea (equivalente de isquemia), de carácter estable con biomarcadores negativos. Posteriormente, se



analizó la edad, el sexo, los factores de riesgo, el motivo de la AC inicial, el tipo de Stent utilizado en la AC inicial, el tipo de RES de acuerdo a la clasificación de Mehran⁸, la arteria comprometida, el tratamiento efectuado, y se compararon ambos grupos.

Se comparó la mortalidad precoz (antes de 30 días) y la mortalidad alejada (después de 30 días). Para la correcta obtención de estos datos se recurrió al Registro Civil e Identificación.

RES fue definida como una estenosis angiográfica mayor al 50% del diámetro de la luz del vaso y/o stent producida por lo menos un mes después de la intervención primaria. Sólo fueron incluidos en este análisis, los pacientes en quienes el vaso previamente tratado y con RES era el responsables del evento actual.

Análisis Estadístico: El análisis de tabulación cruzada fue realizado mediante test de Chi-cuadrado. Se aplicó Test de Student o Test de Fisher según correspondiera. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Se aplicó un análisis de regresión logística (Procedimiento "Backward Stepwise") para identificar los predictores de manifestación aguda (SCA) de una RES.

Resultados

A un total de 2.286 AC en el período estudiado se aplicó un filtro con las palabras reestenosis, ultrasonido, angioplastía previa, trombosis y se obtuvieron 600 casos cuyos informes fueron revisados manualmente, obteniendo un total de 284 pacientes. Luego se descartaron aquellos casos con datos clínicos incompletos, aquellos cuyo diagnóstico resultó ser una trombosis subaguda y no una RES, y los pacientes cuya lesión coronaria culpable no correspondía al vaso tratado en el evento inicial.

Finalmente, 210 pacientes fueron incluidos en este análisis, de los cuales 68(32%) se presentaron como SCA y 142 (68%) como ECE. La edad promedio fue similar en ambos grupos (62,6 vs 62,7 años, $p=ns$). Las características clínicas basales se presentan en la Tabla 1. Sólo la prevalencia de diabetes fue superior en los pacientes que se presentaron como SCA (30% vs 22%, $p=0,036$).

El tiempo promedio transcurrido entre el evento inicial y la RES fue 10,8 meses en el grupo SCA y 15 meses en el grupo ECE ($p=0,45$).

En el grupo que presentó SCA como manifestación de RES, más de la mitad de los pacientes se presentaron con un infarto agudo al miocardio, de los cuales el 50% fue

Tabla 1. Características clínicas basales

		SCA (n=68)	ECE (n=142)	p
Edad		62,6 ± 10,8	62,7 ± 10,8	0,547
Sexo				
	Mujeres	12 (18%)	27 (19%)	0,101
	Hombres	56 (82%)	114 (81%)	
Factores de Riesgo				
	DM	20 (30%)	31 (22%)	0,036
	HTA	46 (67%)	100 (71%)	0,888
	DSL	14 (21%)	21 (15%)	0,334
	Tabaco	14 (21%)	28 (20%)	1

DM: Diabetes, HTA: Hipertensión, DSL: Dislipidemia.

Figura 1. Presentación clínica de la reestenosis



ECE: enfermedad coronaria estable; IAM c/SDST: infarto con elevación del ST; IAM s/SDST: infarto sin elevación del ST; AI: angina inestable.

con elevación del segmento ST (Figura 1).

En relación al evento índice que motivó la primera AC (Tabla 2), fue un cuadro coronario agudo en 46 (68%) pacientes del grupo SCA vs 75 (53%) pacientes en el grupo ECE (NS). La arteria descendente anterior fue el principal vaso tratado en ambos grupos (65% en SCA vs 59% en ECE, NS). En ambos grupos, el stent no recubierto (BMS) fue el más utilizado (96 % vs 86 %, $p=ns$, respectivamente). Todos los pacientes recibieron antiagregación plaquetaria por al menos un mes.

Al analizar las características de la reestenosis (Tabla 3), la lesión de tipo difusa fue la predominante en ambos grupos (86,4% vs 76,3%) y el tratamiento de elección fue una AC con stent con droga en el 54% del grupo SCA y en el 42% en los pacientes con ECE (NS).

La mortalidad global de los pacientes con RE fue 10,4%. La mortalidad a 30 días fue 2,9% en el grupo SCA vs 2,1% en el grupo ECE (NS). En el seguimiento alejado (23±8 meses) los pacientes con RES que presentaron un evento agudo tuvieron una mayor mortalidad, sin em-



Tabla 2 . Descripción del Evento Clínico Inicial

		SCA (n=68)	ECE (n=142)	p
Evento clínico				
ECE	Total	22 (32%)	67 (47%)	0,242
SCA	Total	46 (68%)	75 (53%)	
	STEMI	25 (54%)	41 (54,6%)	
	NSTEMI	13 (28,3%)	22 (29,4%)	
	AI	8 (17,7%)	12 (16%)	
Tipo de Stent				
	Convencional	63 (94,2%)	123 (86%)	0,006
	Con droga	3 (4,4%)	17 (12,6%)	
Arteria Culpable				
	ADA	44 (64,7%)	84 (59,3%)	0,954
	ACX	8 (13,2%)	21 (14,6%)	
	ACD	13 (20,6%)	33 (23,4%)	
	Otras	3 (1,5%)	4 (2,7%)	

ADA: arteria descendente anterior; ACX: arteria circunfleja; ACD: arteria coronaria derecha; STEMI: Infarto con supra desnivel de ST; NSTEMI: infarto sin supra desnivel de ST; AI: angina inestable; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 3. Características de la reestenosis

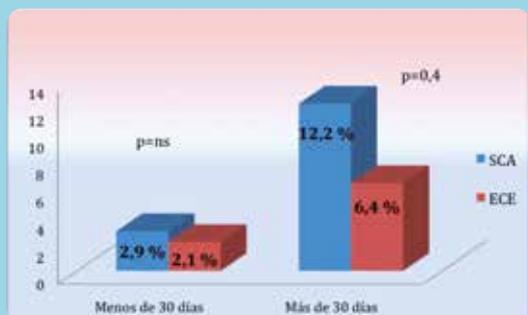
		SCA (n=68)	ECE (n=142)	P. value
Reestenosis (RES)				
	Difusa	58 (86,4%)	108 (76,35%)	0,272
	Focal	10 (13,6%)	34 (23,7%)	
Nueva AC				
	Convencional	10 (15%)	35 (25%)	0,226
	Con droga	37 (54%)	60 (42,1%)	
Tiempo promedio de Presentación (meses)		10,8	15,0	0,46

de los cuales más de la mitad debuta con un infarto agudo al miocardio.

La reestenosis del stent continúa siendo el “Talón de Aquiles” de la angioplastia coronaria y el desarrollo tecnológico actual ha estado dirigido a disminuir su aparición. La incidencia de RES fluctúa entre 16 y 44% en los stents no recubiertos^{9,10} y, a pesar de la evolución de los stents con drogas, la necesidad real de una reintervención por RES con estos stents varía entre 5-10%¹¹. Independiente del tipo de stent utilizado, el mecanismo de la RES es una proliferación neointimal excesiva y su consecuencia más preocupante la necesidad de una reintervención, ya sea con una nueva AC o con cirugía de revascularización¹². Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la RES no siempre se manifiesta como una entidad estable³⁻⁶. Baine y cols, en una serie que incluyó 744 pacientes con una reestenosis clínica, el 50% se presentó con un SCA sin elevación del ST y el 18% con un IAM con SDST³. De igual manera en la serie publicada por Drozd se observó que el 43% de las RES se presentó como SCA, la que su vez se asociaba a una mayor incidencia de muerte o infarto (6,9 vs 1,6%)⁷. En nuestro estudio, que incluyó 210 pacientes con RES clínica, 32% de los pacientes debutó con SCA (31% IAM c/SDST, 29% IAM s/SDST y 40% con angina inestable). Hasta el momento no se han identificado predictores para esta presentación y en esta serie las características clínicas y angiográficas fueron similares en ambos grupos (SCA y ECE). La única diferencia estadísticamente significativa fue la mayor prevalencia de diabetes en el grupo con SCA (30% vs 22%, p=0.03). Debido a que la mayoría de los stents implantados en ambos grupos fueron no recubiertos con drogas no es posible saber si el tipo de stent influyó en la presentación clínica de la RES.

No hay claridad sobre el mecanismo que explique la

Figura 2 . Mortalidad precoz y alejada según presentación clínica



SCA: Síndrome coronario agudo
ECE: Enfermedad coronaria estable

bargo, la diferencia no fue significativa (12,2% vs 6,4%, p=0,4) (Figura 3). La mitad de los fallecidos en el seguimiento fueron pacientes cuya presentación de RE fue un IAM c/SDST.

En el análisis multivariado incluyendo las variables sexo, edad, presencia de Diabetes, Hipertensión, Dislipidemia y Tabaquismo, evento de presentación y arteria culpable, no se identificaron predictores independientes para la manifestación SCA de la RES.

Discusión: El principal hallazgo de nuestro estudio es la confirmación que la reestenosis intrastent está muy lejos de ser una condición benigna. En esta serie, un tercio de los pacientes con reestenosis se presenta con un SCA,



presentación maligna de la RES. En primer lugar, la probabilidad de una trombosis es muy baja. El tiempo promedio entre el evento índice y la RES fue 12,5 meses y la mayoría fueron stents no recubiertos, lo que permite asumir que tenían una endotelización completa. Estudios histopatológicos han confirmado que los componentes de la neoíntima son similares entre ambos tipos de stents¹³ y que inducen una inflamación crónica con disfunción endotelial que lleva a la aparición de una neoaterosclerosis, que sería la responsable de RES y/o trombosis un poco más tardía¹⁴⁻¹⁷. Esta neoaterosclerosis es más frecuente y más precoz en los stents con drogas que en los stents convencionales¹⁷, probablemente, debido a la inflamación relacionada a las drogas y/o polímeros. Aunque el principal mecanismo para una trombosis tardía es el retardo en la endotelización de los stents, la ruptura neointimal en una neoaterosclerosis podría ser un factor a considerar¹⁷. El segundo hallazgo de nuestro estudio es el impacto clínico negativo de la presentación “maligna” de la RES. Aún cuando la diferencia no alcanza significación estadística, el grupo de pacientes con SCA presentó una mayor (aunque no significativa) mortalidad alejada (12,2% vs 6,4%, $p=0,4$). En este sentido, el estudio PRESTO que comparó los resultados clínicos de 824 pacientes con

RES que se presentaron con SCA vs 617 con angina estable, demostró que a los 9 meses el grupo con SCA tenía una mayor incidencia de eventos clínicos adversos (35% vs 22%, $p<0,001$), determinados por una mayor necesidad de reintervención coronaria (33% vs 21%, $p<0,001$) y una mayor mortalidad (2% vs 0,5%, $p=0,008$)¹⁸. La elevada mortalidad alejada observada en nuestra serie puede explicarse por la alta tasa de incidencia de IAM c/SDST (21 de 68 pacientes), grupo no incluido en el estudio PRESTO. Nosotros observamos que la mitad de los fallecidos en el grupo con SCA fueron pacientes que se presentaron con un infarto con elevación del segmento ST. Este hallazgo no alcanzó significancia, probablemente, por el escaso número de pacientes de nuestra serie.

Limitaciones: Es un estudio retrospectivo, de un sólo centro y con un tamaño muestral pequeño.

Los datos de mortalidad fueron obtenidos por medio de la base de datos del Registro Civil de Chile, con los diagnósticos de los profesionales que asistieron al fallecimiento, lo que impidió analizar cada uno de los casos para poder definir la causa exacta del deceso.

En resumen, los eventos coronarios agudos son una presentación frecuente de la reestenosis intra-stent que, por lo tanto, no siempre es una condición benigna.

Referencias:

1. MEHTA SR, CANNON CP, FOX KA, WALLENTIN L, BODEN WE, SPACEK R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
2. DE BRUYNE B, PIJLS NH, KALESAN B, BARBATO E, TONINO PA, PIROTH Z, et al. N Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367:991-1001.
3. BAINEY KR, NORRIS CM, GRAHAM MM, GHALI WA, KNUDTSON ML, WELSH RC. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol*. 2008;128:378-82.
4. WALTERS DL, HARDING SA, WALSH CR, WONG P, POMERANTSEV E, JANG IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2002;89:491-4.



5. CHEN MS, JOHN JM, CHEW DP, LEE DS, ELLIS SG, BHATT DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260-4.
6. NAYAK AK, KAWAMURA A, NESTO RW, DAVIS G, JARBEAU J, PYNE CT, et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J*. 2006;70:1026-9.
7. DROZD J, WOJCIK J, MALEK R, KORONA B, ZAPOLSKI T, WYSOKINSKI A. Acute coronary syndrome - a frequent clinical manifestation of bare metal in-stent restenosis. *Kardiol Pol*. 2010;68:637-45
8. MEHRAN R, DANGAS G, ABIZAID AS, MINTZ GS, LANSKY AJ, SATLER LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8
9. MOSES JW, LEON MB, POPMA JJ, FITZGERALD PJ, HOLMES DR, O'SHAUGHNESSY C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
10. CUTLIP DE, CHAUHAN MS, BAIM DS, HO KK, POPMA JJ, CARROZZA JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2082-9.
11. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, DE SIMONE G, FERGUSON TB, FLEGAL K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480-6.
12. WELT FG, ROGERS C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1769-76.
13. CHIEFFO A, FOGLIENI C, NODARI RL, BRIGUORI C, SANGIORGI G, LATIB A, et al. Histopathology of clinical coronary restenosis in drug-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2009;104:1660-7.
14. INOUE K, ABE K, ANDO K, SHIRAI S, NISHIYAMA K, NAKANISHI M, et al. Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting: Is its efficacy permanent? *Cardiovasc Pathol* 2004;13:109-15.
15. HASEGAWA K, TAMAI H, KYO E, KOSUGA K, IKEGUCHI S, HATA T, et al. Histopathological findings of new in-stent lesions developed beyond five years. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:554-8.
16. NAKAZAWA G, VORPAHL M, FINN AV, NARULA J, VIRMANI R. One step forward and two steps back with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:623-8.
17. NAKAZAWA G, OTSUKA F, NAKANO M, VORPAHL M, YAZDANI SK, LADICH E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
18. ASSALI AR, MOUSTAPHA A, SDRINGOLA S, DENKTAS AE, WILLERSON JT, HOLMES DR JR, et al. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol*. 2006;98:729-33.



Seguimiento a cinco años en pacientes diabéticos sin síntomas cardíacos estudiados con perfusión miocárdica.

Teresa Massardo¹, Hernán Prač², Verónica Araya³, Isabel Berrocal^{1*}, Rodrigo Jaimovich⁴,
René Fernández¹

¹ Sección Medicina Nuclear del Departamento de Medicina del Hospital Clínico Universidad de Chile

² Departamento Cardiovascular del Hospital Clínico Universidad de Chile

³ Sección Endocrinología del Departamento de Medicina del Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁴ Medicina Nuclear, Departamento Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.

* Residente CENDEISS (Costa Rica).

Financiado por CRP IAEA CHI - 13636

Recibido 27 de noviembre 2013 / Aceptado 29 de diciembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32 : 187 - 195

Antecedentes: El rendimiento del estudio de perfusión miocárdica en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y sin síntomas coronarios es controvertido.

Objetivo: Efectuar un seguimiento a 5 años para eventos cardíacos mayores en DM asintomáticos estudiados con SPECT miocárdico en esfuerzo.

Método: Se estudiaron 40 pacientes asintomáticos coronarios, con DM conocida por ≥ 5 años, >45 años de edad, con ≥ 2 factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y electrocardiograma basal normal o con alteraciones inespecíficas. Todos efectuaron una prueba de esfuerzo (PE) adecuada y se estudiaron con Sestamibi-Tc99m repetido en 32 casos al 3° año. Además, se evaluó a 36 controles no diabéticos con >2 FRCV. El seguimiento fue de 64 ± 11 meses.

Resultados: En el grupo DM, 48% tenía $HbA_{1c} > 7.5\%$; en ellos el SPECT mostró isquemia silente (IS) en 30% y la PE en 18% del total. No hubo

variaciones significativas en SPECT al 3° año. Hubo una muerte no cardíaca en el 2° año; en el 4° año, se produjo una muerte por infarto agudo de miocardio, con mínima isquemia septal y otra asociada a miocardiopatía e insuficiencia cardíaca, con defecto de predominio fijo, ambos con PE negativa. En el grupo control, el 11% tuvo SPECT anormal y 8% PE positiva; hubo una muerte no cardíaca. El Odds Ratio para isquemia fue 3.42 [IC=0.99-11.85] entre DM vs controles y el Hazard Ratio para eventos cardíacos 6.75 [IC=0.40-108.2].

Conclusiones: En DM asintomáticos coronarios el riesgo de IS en SPECT fue mayor que en controles sin DM y con FRCV. Los eventos cardíacos mayores fueron más frecuentes, aunque no significativamente, en DM que en controles. Ello deberá reevaluarse conocidos los resultados del estudio multicéntrico.

Correspondencia:

Dra. Teresa Massardo
Medicina Nuclear Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999-1E, Independencia Santiago Chile
tmassardo@hcuch.cl



Five year follow-up in Diabetics without coronary artery disease symptoms undergoing Exercise stress and SPECT Myocardial perfusion imaging.

The clinical value of myocardial perfusion studies in cardiac asymptomatic patients with Diabetes Mellitus (DM) is controversial.

Aim: To conduct a 5 year follow-up study to detect major adverse cardiac events in asymptomatic DM patients using exercise stress and SPECT myocardial perfusion imaging.

Methods: 40 patients with known DM for at least 5 years and without evidence of coronary artery disease, older than 45 years of age with ≥ 2 cardiovascular risk factors (CVRF) and either normal or minimally altered ECG underwent adequate exercise testing (ET) and ^{99m}Tc Sestamibi, repeated 3 years later in 32 cases. We also assessed 36 non-diabetic control patients, with >2 CVRF. Mean follow up was 64 ± 11 months.

Results: 48% of DM patients had HbA1c $>7.5\%$; in them, the SPECT showed silent ischemia (SI) in 30% and positive ET in 18%. There were no significant variations in SPECT at 3

years. There was 1 non-cardiac death in the 2nd year and 2 deaths, one from acute myocardial infarction associated to minimal septal ischemia and another associated with cardiomyopathy and heart failure, with a fixed perfusion defect. Both patients had a negative ET. In the control group, 11% had abnormal SPECT and 8% positive ET and no cardiac deaths were observed. The Odds ratio for ischemia between DM and controls was 3.42 [CI=0.99-11.85] and the Hazard Ratio for cardiac events was 6.746 [CI=0.4205-108.2].

Conclusions: In asymptomatic coronary DM patients, the presence of SPECT ischemia detect was higher than in non-DM controls with CVRF. The incidence of major cardiac events was higher, although not significantly, in DM than control patients. This finding should be re-evaluated in the multicenter study.

Key words: Diabetes Mellitus, Silent Ischemia, Myocardial Perfusion, SPECT.

Introducción: La Diabetes Mellitus (DM) es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) mayor para enfermedad coronaria (EC), condición que tiene gran relevancia e impacto en los costos en salud en diversos niveles de atención. En la actualidad, la muerte de causa cardíaca, tanto por infarto de miocardio (IM) como insuficiencia cardíaca, es predominante en pacientes con DM tipo 2 en los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo. Esta población puede presentar eventos coronarios sin síntomas previos; la isquemia silente (IS) suele estar presente por períodos largos sin ser reconocida y por ende, sin la terapia adecuada. Por otro lado, la prevalencia de IS tiene asociación positiva con el número de FRCV en menores de 75 años. Sobre esta edad habría mayor grado de IS, independiente de la presencia de otros FRCV.^{1,2} Por otra

parte, la terapia de IS está en discusión, especialmente en población DM con bajo riesgo de EC considerando, además, que el concepto de DM como un equivalente coronario no está ampliamente aceptado.

La tomografía de fotón único (SPECT) de perfusión miocárdica efectuada con estrés tiene un alto valor diagnóstico y de estratificación de riesgo en pacientes con DM.^{3,4} Existe controversia sobre la necesidad de realizar tamizaje de rutina mediante técnicas con isquemia inducida a pacientes asintomáticos cardíacos con DM.^{3,5,6} Se debe considerar que el tipo de prueba de provocación utilizada tiene valor pronóstico en sí misma, debido a que pacientes con DM referidos a estrés farmacológico tienen mayor gravedad y hasta 7 veces mayor mortalidad comparados con los que pueden realizar ejercicio.^{7,8}



El estudio DIAD realizado en EEUU demostró que no era aconsejable efectuar tamizaje en población DM asintomática evaluando a grupos sometidos o no a SPECT de perfusión miocárdica con un estresor farmacológico, la adenosina (con seguimiento promedio de 4.8 ± 0.9 años) porque se encontró baja tasa acumulada de eventos coronarios de 2.9% y alrededor de 0.6% de eventos anuales, sin diferencia significativa entre los grupos estudiados. Los pacientes con SPECT normal o con defecto pequeño tuvieron menor tasa de eventos coronarios que aquellos con defectos moderados o grandes (0.4% versus 2.4% al año; $p=0.001$). El valor predictivo positivo de los defectos de perfusión moderados o grandes fue 12%. La revascularización coronaria fue baja en los grupos estudiados y no estudiados con SPECT (5.5% y 7.8%, $p=ns$). En el seguimiento a 5 años la tasa anual global de eventos coronarios fue de menos de 1% salvo en los pacientes con mayor riesgo cardiovascular que correspondió a 2%.^{5,9-11} La IS en pacientes DM asintomáticos coronarios tiene prevalencia variable en algunas series aunque no es bien conocida en todas las zonas geográficas. En un trabajo retrospectivo reciente de IS utilizando diversos tipos de estrés, la prevalencia de IS en el subgrupo con DM y 2 o más FRCV fue de 13% vs 6%, comparado con subgrupo no diabéticos ($p=0.001$) y, además, fue más severa ($p=0.04$).¹⁰

En otro análisis multivariado de DM asintomáticos versus controles con SPECT en estrés normal, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) post estrés y presencia de DM fueron predictores independientes de muerte por causa cardíaca o IM no fatal.¹² Sin embargo, ese estudio, denominado IDIS, incluía sujetos infartados y pacientes con insuficiencia cardíaca, y posiblemente EC conocida, y los pacientes presentaban mayor riesgo coronario que en el estudio DIAD.¹³

En este contexto, el Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA) ha llevado a cabo un proyecto multicéntrico en 12 países en vías de desarrollo, incluyendo a Chile, con 392 pacientes DM tipo 2 asintomáticos coronarios observándose que la IS está presente en ellos en un 26% vs.14% en controles no diabéticos ($p < 0.001$); el estudio evaluó la perfusión miocárdica isotópicamente y mediante prueba de esfuerzo (PE) en todos ellos.¹⁴ Se desconoce mayormente la prevalencia de los eventos coronarios en presencia de IS en pacientes con DM y FRCV con capacidad de efectuar una adecuada PE. Por esta razón, el

objetivo de nuestro trabajo fue realizar un seguimiento a 5 años en un grupo de pacientes chilenos con DM y asintomáticos coronarios estudiados con SPECT de perfusión miocárdica en esfuerzo, con el fin de pesquisar eventos cardíacos mayores en la evolución alejada.

Material y métodos: Este es un estudio prospectivo multinacional del que presentamos los casos chilenos, efectuado en pacientes voluntarios que no estaban en control cardiológico y eran asintomáticos cardíacos. Los pacientes eran provenientes de consulta endocrinológica o general y algunos sin control médico habitual. Se obtuvo consentimiento informado al ingreso a protocolo y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Sujetos: Se evaluó a 40 pacientes sin síntomas de enfermedad coronaria, con DM tipo 2 conocida por 5 años o más, mayores de 45 años de edad; con otros FRCV distintos de su DM (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, antecedentes familiares directos de EC) y electrocardiograma normal o cercano a lo normal, aceptándose alteraciones de repolarización, hipertrofia ventricular y bloqueo completo de rama derecha. Además, se evaluó a 36 controles con más de un FRCV, no diabéticos y también asintomáticos coronarios.

Como criterios de exclusión estaban la EC conocida, accidente vascular encefálico, incapacidad de efectuar test de esfuerzo, alteraciones electrocardiográficas en reposo como arritmias, bloqueo completo de rama izquierda o presencia de onda Q u otra sospecha de EC. No se incluyeron pacientes con daño renal conocido.

Técnica: Todos los pacientes efectuaron prueba de esfuerzo electrocardiográfica (PE) con Treadmill General Electric CASE-1, obteniendo más de 85% de frecuencia cardíaca máxima teórica, con supervisión cardiológica y registro de 12 derivaciones, inyectando el radiofármaco I.V., en máximo estrés.

El estudio tomográfico SPECT con Sestamibi-Tc99m se realizó en gamma cámara SPECT doble cabezal Siemens. Se utilizó entre 12 y 30 mCi (444 y 1.110 MBq) por inyección en protocolo de 1 día y entre 20-25 mCi (740-925 MBq) en 2 días. Se adquirió en fase de post-esfuerzo y reposo con protocolo de 1 o 2 días; todos los estudios incluían gatillado electrocardiográfico con 8 'frames' en ambas fases. Se usó procesamiento iterativo y corrección de movimiento en caso necesario. El análisis de SPECT



fue de tipo visual de cortes tomográficos reorientados y en modo cine. La cuantificación utilizó software Cedars® QGS y QPS para evaluar función y perfusión.

Seguimiento: Se siguió a todos los pacientes mediante contacto telefónico y análisis de ficha clínica, salvo un caso en que no fue posible contactar por ningún medio; El tiempo promedio fue 64±11 meses (rango: 10-87). El estado de supervivencia se verificó mediante datos del Registro Civil. Se analizó perfil lipídico, creatininemia, glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada en DM y microalbuminuria y Proteína C reactiva ultrasensible (PCR us) en los DM al tercer año.

Se realizó un nuevo estudio de perfusión en 32 pacientes con DM al 3° año.

No hubo intervención farmacológica dirigida, y los tratamientos, si los había, recibieron el resultado de los SPECT. Los casos que no tenían un médico a cargo fueron aconsejados para que consultaran, especialmente, en los casos positivos.

Análisis Estadístico: se usaron pruebas de t de Student para comparar promedios con p significativa <0.05, prueba de Fisher para muestra pequeñas y análisis porcentual de sobrevida con log rank (Software Prism®).

Resultados: Algunas características demográficas y del perfil lipídico de ambos pacientes y controles se muestran en la Tabla 1. El 48% de los pacientes con DM tuvo valores de HbA1c >7.5% lo que no varió significativamente a los 3 años. La microalbuminuria aislada medida al control del tercer año fue 77 ± 195 mg/L. Salvo en la glicemia, no hubo diferencias entre DM y controles en sus FR (Tabla 2).

Tabla 1. Datos demográficos y de laboratorio basales de pacientes con DM y controles al ingreso a protocolo.

	DM	Controles	p
Edad (años)	59±8	57.1±11	ns
Sexo masculino (%)	60	64	ns
IMC (kg/m2)	27.8	28.2	ns
Glicemia ayunas	152±58	93.3±12	<0.0001
HbA1c (%)	8.3±2.2	-	-
Creatininemia	0.91±0.2	0.90±0.2	ns
Colesterol total	189±33	198±32	ns
HDL	45±11	48±12	ns
LDL	112±31	112±34	ns
Triglicéridos	170±79	156±67	ns

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) de los pacientes con DM y controles

FRCV	DM	Controles	p
Tabaco	57.5%	58.3%	ns
Hipertensión arterial	65%	75%	ns
Dislipidemia	72.5%	80.5%	ns
Antecedentes familiares de EC	37.5%	61.1%	ns
Número FRCV (distintos que DM)	2.3±1.1	2.8±0.9	ns

En los DM, el SPECT mostró IS en 12/40 casos (30%) y la PE fue positiva en 3/40 (18%) del total, lo que fue significativamente diferente de los controles (p=0.0198) Los defectos isquémicos fueron leves o moderados y sólo en un caso la IS fue severa (Figura 1). Un caso presentaba defecto fijo que correspondía a infarto miocárdico no pesquisado al ECG. Al 3° año, hubo solo leves cambios en menor reversibilidad y aumento de tamaño del defecto fijo (Figura 2).

El rango de la FEVI post-estrés fue 33-75% para los DM y 35-75% para los controles al inicio del protocolo (p=ns), sin cambios a los 3 años en el grupo DM (p=ns). Inicialmente los volúmenes de fin de diástole (VFD) post estrés variaron entre 29-150 ml para los DM y 32-116 ml para los controles (Tabla 3). Tampoco hubo cambios a los 3 años en los DM.

Tabla 3. Datos de la PE electrocardiográfica iniciales de los DM y controles y del estudio funcional SPECT postestrés inicial.

	DM	Controles	p
METs	8.9±2.3	9.6±2.2	ns
FCMT (%)	98.7±6	96.1±5	ns
Duración PE (min)	7.0±2.2	7.3±2	ns
FEVI postestrés (%)	68±10	69±8	ns
VFD postestrés (ml)	62±22	66±19	ns

(MET) Equivalente metabólico. (PE): Prueba de esfuerzo. (FCMT): Frecuencia cardíaca máxima teórica. (FEVI): Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (VFD): Volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

En el tercer año, hubo microalbuminuria (>30 mg/L) en 31% de los DM evaluados. El 44% de los pacientes con microalbuminuria alterada tenían IS. La PCR us estuvo alterada en 13% de los DM y solo 1 de esos casos presentó isquemia.

En el seguimiento, efectuado en los DM hubo 3 muertes, todas en pacientes de sexo masculino, la primera durante el 2° año por complicaciones de VIH. Las otras 2 muertes, ocurrieron durante el 4° año, una por infarto agudo

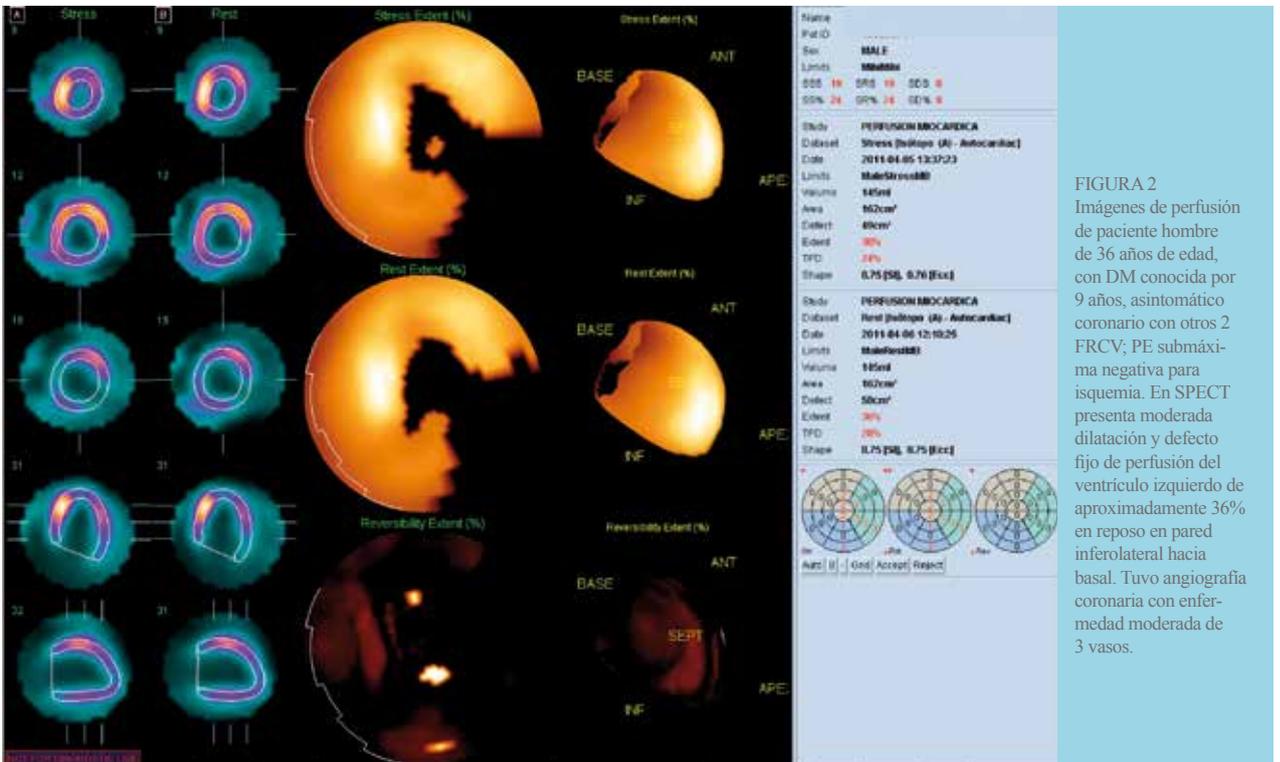
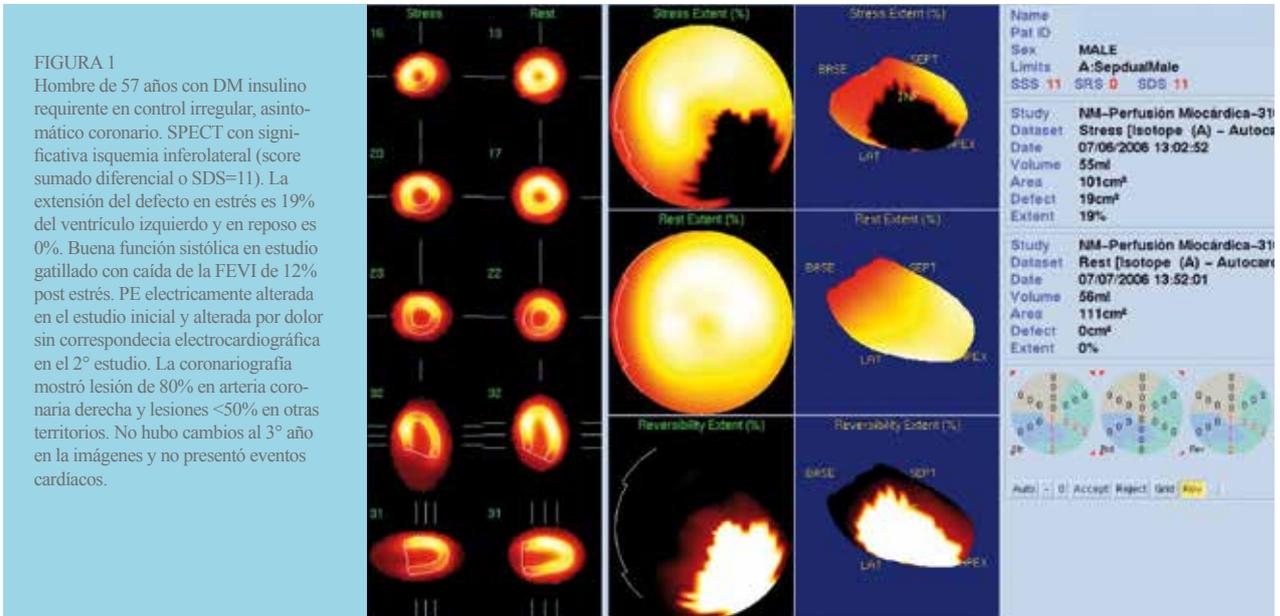
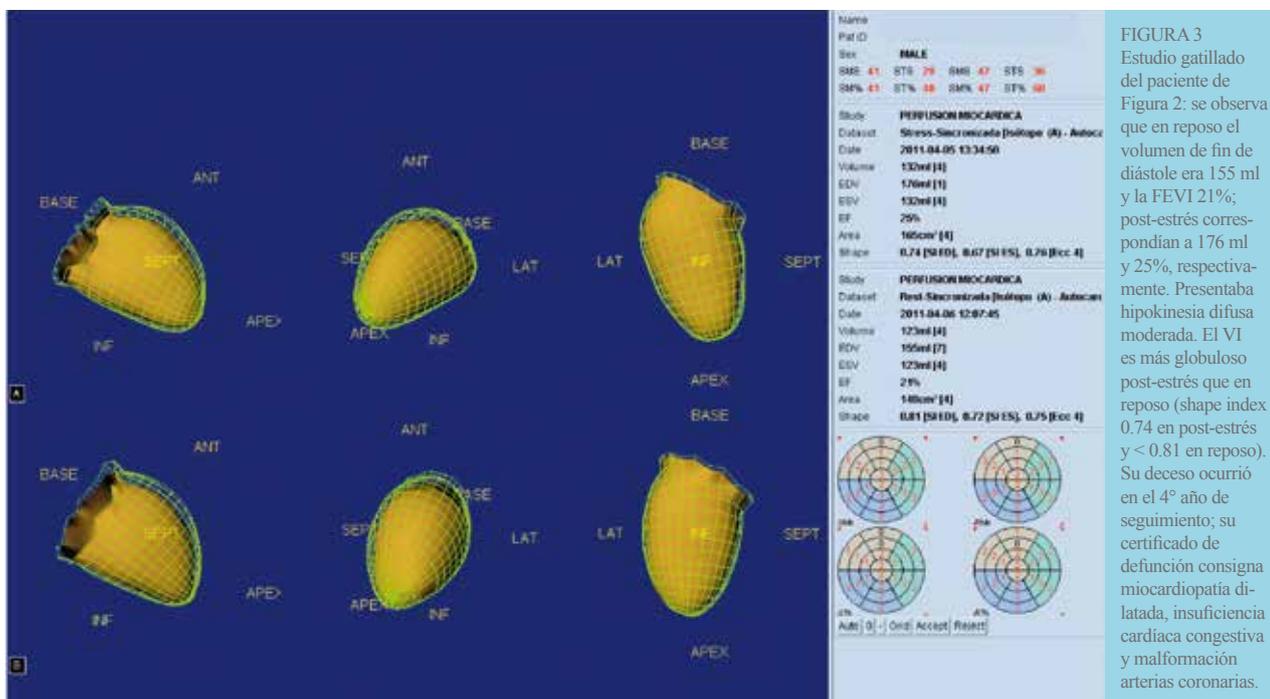


FIGURA 2
Imágenes de perfusión de paciente hombre de 36 años de edad, con DM conocida por 9 años, asintomático coronario con otros 2 FRCV; PE submáxima negativa para isquemia. En SPECT presenta moderada dilatación y defecto fijo de perfusión del ventrículo izquierdo de aproximadamente 36% en reposo en pared inferolateral hacia basal. Tuvo angiografía coronaria con enfermedad moderada de 3 vasos.

de miocardio en paciente hospitalizado que correspondió a sujeto de 68 años, con DM conocida 8 años antes del ingreso a protocolo, cuyos SPECT mostraban mínima isquemia septal; el otro deceso también ocurrió en paciente de 36 años, con miocardiopatía e insuficiencia cardíaca.

Debido a disnea de 6 meses de evolución y presencia en SPECT de dilatación con función sistólica global disminuida y defecto de perfusión de predominio fijo (Figuras 2 y 3) se realizó angiografía al 2° año que mostró EC moderada de 3 vasos y arterias de mal desarrollo. Estos últimos



dos casos tuvieron PE negativa y sus estudios SPECT al 3° año tampoco presentaban cambios significativos.

No hubo cambios significativos al comparar los valores sanguíneos iniciales del grupo DM comparados con los medidos al 3° año. Tampoco hubo cambios en los parámetros de la PE y de función ventricular al 3° año en los pacientes con DM evaluados. El Odds Ratio de presentar isquemia en el SPECT con ejercicio fue 3.42 [Intervalo de confianza (IC): 0.99-11.85] en los DM versus los controles. Hubo discordancia entre la positividad de los resultados de SPECT y PE en varios casos.

El 32.5% de los DM y el 58.3% de los controles con FRCV logró ≥ 10 METS inicialmente en la PE ($p=0.037$). En los controles, 4/36 pacientes (11%) tuvieron SPECT de perfusión anormal y la PE fue positiva en 3/36 (8%). En este grupo sólo se observó una muerte no cardíaca durante el 1° año por melanoma maligno. No hubo diferencias significativas en la supervivencia sin eventos cardíacos mayores entre DM y controles. El Hazard Ratio de presentar eventos cardíacos mayores entre DM y controles fue 6.746, aunque el IC fue muy amplio (0.4205-108.2)

Discusión: Los resultados de este estudio muestran que el SPECT fue superior a la PE para detectar isquemia en pacientes con DM sin evidencia de enfermedad coro-

na, datos concordantes con lo encontrado en el grupo multicéntrico del cual este estudio forma parte.¹⁴ Además, los 2 casos con eventos cardíacos tuvieron SPECT positivo con PE negativas que alcanzaron 7 METS en el caso con infarto agudo y 10 METS en el paciente con insuficiencia cardíaca. El seguimiento a 5 años del subgrupo chileno de DM asintomáticos coronarios demostró una tasa de eventos de 5% que, aunque baja, no es despreciable al contrastarla con la ausencia de eventos a 5 años, en el grupo control. Este valor aparece mayor que en estudio DIAD, pero el número reducido de pacientes limita el significado de nuestros hallazgos.

En un análisis retrospectivo de estratificación de riesgo de pacientes de EE.UU con y sin DM usando SPECT de perfusión en esfuerzo o estrés farmacológico, la tasa anual de eventos cardíacos fue significativamente menor para los DM sometidos a ejercicio que a adenosina. Los pacientes DM sin EC conocida también tuvieron menor tasa de eventos que el resto de los pacientes DM. Comparando solo los casos con perfusión anormal, la tasa anual de eventos entre los sometidos a ejercicio no fue distinta entre DM y no DM en un seguimiento promedio de 2.4 ± 1.4 años.⁶

Un grupo de investigadores de otra región con alta prevalencia de DM, presentó recientemente una incidencia



de eventos cardíacos mayores de 18.3% en pacientes DM con EC conocida o sospechada, versus 9% en no DM ($p < 0.001$), lo que se asemeja a nuestros hallazgos preliminares. Ellos realizaron SPECT con adenosina a 300 pacientes con seguimiento promedio de 26.7 ± 8.8 meses. La perfusión anormal en estrés fue un predictor independiente y potente para los eventos mayores con valor pronóstico incremental en la estratificación de riesgo cardiovascular de DM.¹⁵ Por otra parte, el resultado del SPECT en 1.427 DM asintomáticos estratificados de acuerdo al resultado del SPECT en bajo, mediano y alto riesgo, mostró diferencias significativas en la tasa de mortalidad anual entre los grupos.¹⁶

Otro trabajo prospectivo reciente presenta 575 pacientes consecutivos con DM con riesgo intermedio de EC, 40.3% de ellos con EC conocida y 29% asintomáticos. Tuvieron isquemia significativa (definida como $\geq 10\%$ del ventrículo izquierdo) 21.9%. Durante el seguimiento con mediana de 4.4 años, la tasa de eventos cardíacos mayores/fatales fue moderada, 2.6%/año (muerte cardíaca 0.8%/año) en el grupo total, pero de 5.7%/año en los con isquemia ($p < 0.001$). La tasa de eventos aumentó después de los 2 años. Fueron predictores independientes de muerte cardíaca o IM, la EC conocida, la isquemia observada con estrés farmacológico, y la isquemia con SPECT. Alrededor de 1/3 de los pacientes con eventos tenían SPECT normal, lo que para los autores indica que se requiere mejorar la estratificación previo al estudio con SPECT.¹⁷ Esto último, diferencia ese trabajo del nuestro en el que no se había solicitado el examen como parte de su manejo habitual.

De acuerdo al estudio DIAD en DM asintomáticos cardíacos, el uso de estudios con provocación de isquemia no se aconseja entre otras causas por la baja capacidad de detección de la prueba, número de eventos relativamente bajo que no parecen afectar la evolución y además su alto costo. Por ello, las recomendaciones actuales para estudios de provocación en DM asintomáticos CV, desaconsejan su uso rutinario.¹⁸ Sin embargo, la población

en que fue efectuado el estudio DIAD, el pronóstico era favorable con seguimiento estrecho, terapia adecuada y evaluación de aparición de síntomas isquémicos. Nosotros consideramos que en DM asintomáticos el número de FRCV clásicos y otros recientemente conocidos como cocaína, insuficiencia renal, PCR alterada, la capacidad de ejercicio y la edad, debieran ser parámetros que individualmente justifiquen los estudios de perfusión con provocación de isquemia. También debe recordarse que la PE entrega información referente a la capacidad funcional del paciente que no se obtiene de los estudios con vasodilatadores. El obtener sobre 10 METS en la PE es buen predictor de ausencia de eventos coronarios en el seguimiento, independiente de otros FRCV e incluso de la presencia de isquemia.^{21,22}

Respecto a la asociación de IS y presencia de microalbuminuria, también la observamos (en 44%) como otros autores²⁰, para quienes aquella fue el único predictor de IS en DM tipo 2. En este estudio sólo el paciente con insuficiencia cardíaca, de los con evento mayor, la presentó.

Entre las fortalezas del trabajo presentado consideramos su carácter prospectivo en pacientes con DM de más de 5 años de evolución, que tanto el grupo de DM como el control, son asintomáticos coronarios con más de 1 FRVC, que todos fueron evaluados con perfusión miocárdica mediante PE adecuada con un seguimiento relativamente largo. Entre sus debilidades, la principal está el incluir un número reducido de pacientes nacionales y no contar con datos clínicos de certeza respecto a la terapia médica recibida.

Conclusión

En una muestra pequeña de pacientes asintomáticos coronarios chilenos con FRCV, el riesgo de IS es mayor en portadores de DM que en controles no DM. El trabajo confirma que el estudio SPECT permite efectuar estratificación de riesgo seleccionando los pacientes asintomáticos isquémicos. Estos datos deben ser re-evaluados en el estudio multicéntrico.



Referencias:

1. MALHOTRA S, SHARMA R, KLINER DE, FOLLANSBEE WP, SOMAN P. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20: 731-8.
2. PETRETTA M, FIUMARA G, PETRETTA MP, CUOCOLO A. Detection of silent myocardial ischemia: is it clinically relevant?. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20: 707-10.
3. HELLER GV. Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118: 9S-14S.
4. BAX JJ, YOUNG LH, FRYE RL, BONOW RO, STEINBERG HO, BARRETT EJ. American Diabetes Association. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2729-2736.
5. ISKANDRIAN AE, HAGE FG. Declining frequency of ischemia detection using stress myocardial perfusion imaging. *J Am Cardiol.* 2013; 61: 1066-8.
6. GHATAK A, PADALA S, KATTEN DM, POLK DM, HELLER GV. Risk stratification among diabetic patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20: 529-38.
7. ALBERS AR, KRICHAVSKY MZ, BALADY GJ. Stress Testing in Patients With Diabetes Mellitus. Diagnostic and Prognostic Value. *Circulation.* 2006; 113: 583-592.
8. VANZETTO G, HALIMI S, HAMMOUD T, FAGRET D, BENHAMOU PY, CORDONNIER D, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care.* 1999; 22: 19-26.
9. WACKERS FJ, YOUNG LH, INZUCCHI SE, CHYUN DA, DAVEY JA, BARRETT EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study: A randomized controlled Trial. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1954-61.
10. YOUNG LH, WACKERS FJ, CHYUN DA, DAVEY JA, BARRETT EJ, TAILLEFER R, et al; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 1547-55.
11. BANSAL S, WACKERS FJ, INZUCCHI SE, CHYUN DA, DAVEY JA, STAIB LH, et al; DIAD study investigators. Five-year outcomes in high-risk participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study: a post hoc analysis. *Diabetes Care.* 2011; 34: 204-9.
12. ACAMPA W, PETRETTA M, EVANGELISTA L, DANIELE S, XHOXHI E, DE RIMINI ML, et al. Myocardial perfusion imaging and risk classification for coronary heart disease in diabetic patients. The IDIS study: a prospective, multicentre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 387-95.
13. FLOTATS A. Myocardial perfusion imaging: a plus for coronary risk classification in diabetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 383-6.
14. HAGE FG, LUSA L, DONDI M, GIUBBINI R, ISKANDRIAN AE. IAEA Diabetes Investigators. Exercise stress tests for detecting myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 14-20.
15. KASIM M, CURRIE GM, TIAHJONO M, SISWANTO BB, HARIMURTI GM, KIAT H. Myocardial Perfusion SPECT utility in predicting cardiovascular events among indonesian diabetic patients. *Open Cardiovasc Med J.* 2013; 7: 82-9.
16. RAJAGOPALAN N, MILLER TD, HODGE DO, FRYE RL, GIBBONS RJ. Identifying high-risk asymptomatic



- diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 43-49.
17. BOURQUE JM, PATEL CA, ALI MM, PEREZ M, WATSON DD, BELLER GA. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 466-77.
 18. HENDEL RC, BERMAN DS, DI CARLI MF, HEIDENREICH PA, HENKIN RE, PELLIKKA PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/ AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM. 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 2201-29.
 19. MASSARDO T, BERROCAL I, CASTRO G, MUÑOZ MP, SANTIS N, PADILLA P, et al. Valor del índice de excentricidad del ventrículo izquierdo con tomografía SPECT de perfusión miocárdica en diversas condiciones. *Rev Chil Cardiol* 2011; 31: 132 -139.
 20. GIOVACCHINI G, CAPPAGLI M, CARRO S, BORRINI S, MONTEPAGANI A, LEONCINI R, et al. Microalbuminuria predicts silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:548-57
 21. BOURQUE JM, HOLLAND BH, WATSON DD, BELLER GA. Achieving an exercise workload of > or = 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol.* 2009 4;54:538-45
 22. BOURQUE JM, CHARLTON GT, HOLLAND BH, BELYEA CM, WATSON DD, BELLER GA. Prognosis in patients achieving ≥ 10 METS on exercise stress testing: was SPECT imaging useful? *J Nucl Cardiol.* 2011;18:230-7



Prevención de eventos tromboembólicos con aspirina exclusiva post reemplazo valvular aórtico con bioprótesis

Enrique Seguel^{1,2}, Roberto González^{1,2}, Aleck Stockins^{1,2}
Emilio Alarcón^{1,2}, Nicolás Silva³, Gonzalo Concha³

1.- Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción;
2.- Centro Cardiovascular, Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción.
3.- Alumno de medicina

Recibido 2 de diciembre 2013 / Aceptado 16 de diciembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32; 196 - 203

Introducción: La principal ventaja de las bioprótesis es no requerir tratamiento anticoagulante. Sin embargo, algunas guías de manejo clínico recomiendan este tratamiento los primeros meses post cirugía. En los últimos años varios autores han demostrado la seguridad del uso exclusivo de aspirina en los primeros 3 meses después del reemplazo valvular aórtico con bioprótesis.

Objetivo: Evaluar la morbimortalidad y complicaciones trombo embólicas y hemorrágicas en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico (RVA) con bioprótesis tratados exclusivamente con aspirina (100 mg) los primeros tres meses post cirugía.

Métodos: Estudio retrospectivo de 229 pacientes (137 hombres. edad $65,3 \pm 11,76$ años) operados de RVA con bioprótesis entre junio 2006 y diciembre 2011. Hubo 178 cirugías aisladas y 51 combinadas y 20 pacientes te-

nían endocarditis. Se estudió la morbimortalidad, complicaciones trombo embólicas y sangrado a 30 y 90 días y en el seguimiento alejado hasta el 30 de junio de 2012.

Resultados: A 30 días hubo 4 accidentes cerebrovasculares, 3 accidentes isquémicos transitorios y una isquemia mesentérica. Fallecieron 8 pacientes (3,5%). A los 90 días hubo 2 hemorragias (1 hemorragia digestiva, 1 hemotórax), no hubo nuevos eventos trombo embólicos ni otros fallecidos. El seguimiento promedio fue $27,8 \pm 17,7$ meses (rango 6 – 72 meses). Durante el seguimiento fallecieron 17 pacientes y no se registraron eventos trombo embólicos ni hemorrágicos.

Conclusión: En pacientes operados de reemplazo valvular aórtico con bioprótesis el uso exclusivo de aspirina fue seguro para prevenir complicaciones trombo embólicas.

Correspondencia:

Dr. Enrique Seguel Soto
Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
enseguel@udec.cl



Prevention of thrombo-embolic events with aspirin alone after aortic valve replacement with a biologic prosthesis

Background: The absence of a need for anti-coagulant therapy is a significant advantage of biologic valve prosthesis. However, according to some clinical guidelines conventional anti-coagulant therapy is recommended for the initial 3 months following aortic valve replacement.

Aim: The aim of this study was to evaluate morbidity and thrombo-embolic events in patients undergoing aortic valve replacement with a bioprosthesis receiving aspirin during the first 3 months after surgery.

Methods: Data on 229 patients (137 males), aged 65.3 ± 11.8 years who received biologic aortic valve prosthesis between June 2006 and December 2011 was retrospectively analyzed. 51 patients underwent combined (coronary and/or mitral valve surgery) and 20 patients had infectious endocarditis. Morbidity, mortality, thrombo-embolic and hemorrhagic events were

tabulated up to June 30, 2012.

Results: During the first 30 days after surgery there were 4 cerebro-vascular events and 1 episode of mesenteric ischemia. Operative (30 day) mortality was 3.5% (8 patients). At 90 days, 2 patients had a hemorrhagic event (GI bleeding and hemothorax, respectively), but no further embolic events or deaths occurred. Patients were followed for a mean of 27.8 ± 17.7 months (range 6 to 72 months). 17 patients died but no cases of embolism or bleeding were observed.

Conclusion: Aspirin was safe and effective for prevention of thrombo-embolic complications following aortic valve replacement with a biologic prosthesis

Keywords: aortic valve replacement, biologic valve prosthesis, anticoagulant treatment, aspirin.

Introducción: Durante los últimos años hemos observado un progresivo aumento de la patología valvular aórtica, probablemente a causa del envejecimiento de la población y a un mejor acceso al diagnóstico y atención de salud¹.

El tratamiento estándar de esta patología es el reemplazo de la válvula enferma por vía quirúrgica con una prótesis, cirugía que se ha convertido en una de las intervenciones cardíacas más frecuentemente realizadas hoy en día. De

acuerdo a los registros de la base de datos de la Asociación Europea de Cirugía Cardioráscica, de las 404.721 cirugías cardíacas registradas entre los años 2006 y 2008, 69.902 (17%) correspondieron a reemplazos valvulares aórticos aislados o asociados a cirugía coronaria².

Para la cirugía de reemplazo valvular existen varias alternativas de prótesis: Las prótesis mecánicas (de bola, de disco o de dos aletas), que tienen en común una baja tasa de deterioro estructural y una duración teóricamente



“ilimitada”. Por esta razón son recomendadas a pacientes jóvenes o con una expectativa de vida larga. Estas prótesis se asocian a la formación de trombos que pueden embolizar u obstruir el mecanismo protésico y requieren del uso de un tratamiento anticoagulante oral (TACO) de por vida para prevenirlos³.

El tratamiento anticoagulante requiere de una buena adherencia del paciente y de un control estricto para disminuir sus complicaciones. Cannegieter y cols, publicaron en 1995 una serie de 1.608 pacientes con un seguimiento equivalente a 6472 pacientes-año. El tratamiento anticoagulante se mantuvo en rangos efectivos sólo en el 61% de ellos y la incidencia de un primer evento tanto trombo embólico como hemorrágico fue de un 3,5% por año⁴. En nuestro medio es probable que la tasa de adherencia sea menor y las tasas de complicaciones más altas.

Una alternativa a las prótesis mecánicas son las bioprótesis. Estas corresponden a xenoinjertos elaborados con tejido animal. Existen modelos que utilizan la válvula aórtica de un cerdo (porcinas) montada, o no, en un soporte y otras manufacturadas del pericardio bovino. Con el tiempo estas prótesis tienden a sufrir falla estructural y pueden requerir una re-intervención para su reemplazo. Su gran ventaja radica en que no requieren de un tratamiento anticoagulante a permanencia. Están recomendadas en los pacientes mayores de 60 años, pacientes en los cuales la anticoagulación puede ser peligrosa (mujeres en edad fértil, pacientes que desarrollan actividades de riesgo, contraindicaciones de la anticoagulación, etc.) o pacientes con expectativa de vida corta.⁵

A pesar de no requerir anticoagulación de largo plazo, las antiguas recomendaciones internacionales y los fabricantes de estas prótesis sugerían su uso los primeros tres meses luego de la cirugía de reemplazo valvular aórtico^{6 - 10}. Este periodo, si bien breve, obliga a usar TACO en pacientes en los que este tratamiento se desea evitar.

Varios autores y centros dejaron de utilizar anticoagulación formal y comenzaron a utilizar aspirina durante el periodo post operatorio, observando que no existía una mayor tasa de complicaciones^{11 - 15}.

Nuestro equipo comenzó a utilizar bioprótesis el año 2006. Basados en estos reportes y en las ventajas de evitar la anticoagulación de nuestros pacientes, decidimos utilizar aspirina en forma exclusiva durante el post operatorio en los pacientes que no tenían otra indicación de uso de TACO.

El objetivo de este trabajo fue evaluar las complicaciones trombo – embólicas en pacientes operados de reemplazo valvular aórtico con bioprótesis tratados con aspirina exclusiva durante los primeros tres meses después de la cirugía.

Método: Pacientes: Retrospectivamente, se analizaron 229 pacientes operados de reemplazo valvular aórtico con bioprótesis en el Hospital “Dr. Guillermo Grant Benavente” de Concepción entre mayo 2006 y diciembre 2011. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos (N=22) y aquellos con indicación de TACO por cualquier causa (N=35). Los datos fueron obtenidos de las fichas clínicas y de la base de datos informática del hospital.

Hubo 137 hombres y 92 mujeres. La edad promedio fue $65,3 \pm 11,7$ años (rango 15 – 95 años). Hubo 52 pacientes (22,7%) menores de 60 años.

Entre las patologías asociadas destacan la hipertensión arterial en 164 pacientes (71,6%); tabaquismo en 62 (27%); diabetes mellitus en 60 (26,2%); enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 17 (7,4%); insuficiencia renal en 13 (5,7%), de los cuales 4 se encontraban en diálisis; y 8 pacientes (3,5%) con antecedente de un accidente vascular encefálico. Hubo 7 pacientes con cirugía cardíaca previa (3%). Todos los pacientes se estudiaron con ecocardiograma de superficie antes de su cirugía y 20 pacientes presentaban una endocarditis activa.

Los antecedentes clínicos de resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

N	229	
Hombres	137	59,8%
Mujeres	92	40,2%
Edad	$65,3 \pm 11,7$ años	(rango 15 – 95 años)
Menores de 60 años	52	22,7%
Patologías asociadas		
Hipertensión arterial	164	71,6%
Tabaquismo	62	27%
Diabetes mellitus	60	26,2%
Enfermedad Pulmonar	17	7,4%
Insuficiencia Renal Crónica	13	5,7%
Diálisis	4	1,7%
Accidente Cerebro Vascular previo	8	3,5%
Cirugía Previa	7	3%
Endocarditis Activa	20	8,7%

Clínicamente, 85 pacientes (37,1%) se encontraban en capacidad funcional I – II y 144 (62,9%) en capacidad funcional III – IV.



La patología valvular correspondió a estenosis pura en 153 pacientes (66,8%), insuficiencia en 43 pacientes (18,8%) y doble lesión en 33 pacientes (14,4%). El estudio mostró patología mitral asociada en 44 pacientes (43 con insuficiencia y 1 con estenosis). Insuficiencia tricuspídea presentaron 14 pacientes.

La fracción de eyección promedio del ventrículo izquierdo fue $56 \pm 12,7\%$ (rango 15 – 85%). Correspondió a 183 pacientes (79,9%) con función normal (FE >50%); 39 pacientes (17%) con disfunción moderada (30 – 50%) y 7 pacientes (3%) con disfunción grave (FE <30%).

Se realizó estudio coronario a los pacientes mayores de 50 años. Se encontró enfermedad coronaria significativa en 38 pacientes (16,6%) y correspondieron a 14 pacientes con lesión de un vaso, 9 pacientes con lesión de dos y 15 pacientes con lesión de tres vasos (Tabla 2).

Tabla 2: Condición Cardiovascular de los pacientes

CAPACIDAD FUNCIONAL NYHA		
I – II	85	37,1%
III – IV	114	62,9%
Patología valvular		
Estenosis	153	66,8%
Insuficiencia	43	18,8%
Doble Lesión	33	14,4%
Enfermedad mitral asociada	44	19,2%
Insuficiencia tricuspídea	14	6,1%
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	$56 \pm 12,7\%$	(rango 15 – 85%)
>50%	183	79,9%
30 – 50%	39	17%
< 30%	7	3%
Enfermedad coronaria	38	16,6%
Un vaso	14	
Dos Vasos	9	
Tres Vasos	15	

Intervenciones: Todas las intervenciones se realizaron por esternotomía media con anestesia general, anticoagulación plena con heparina y circulación extracorpórea. Una vez pinzada la aorta se procedió a la protección del corazón mediante infusión de solución de cardioplegia sanguínea por vía anterógrada y/o retrógrada. La válvula aórtica se abordó por aortotomía transversa. Luego de la resección de la válvula enferma se procedió al implante de las bioprótesis en posición supra anular fijadas con suturas separadas de poliéster 2-0 (Ethibond Excel®) apoyadas en pledgets de teflón.

Se utilizaron cuatro modelos de bioprótesis. Tres de ellas corresponden a prótesis porcinas: Biocor® (St Jude Medical Inc, St. Paul, Minn.) en 160 pacientes (69,9%); Car-

pentier Edwards® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) en 61 pacientes (26,6%) y Hancock II® (Medtronic Corp., Minneapolis, MN) en 3 pacientes (1,3%). Se utilizó la prótesis de pericardio bovino Perimount® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) en 5 pacientes (2,2%).

La mediana del tamaño de las prótesis utilizadas fue de 23 mm (rango 19 – 27 mm).

Se realizaron 182 reemplazos valvulares aórticos aislados y 47 cirugías combinadas (34 cirugías coronarias, 6 reemplazos valvulares mitrales, 1 reemplazo tricuspídeo y 6 reemplazos de aorta ascendente). Tabla 3.

Tabla 3: Intervenciones

PRÓTESIS		
Biocor®	160	69,9%
Carpentier Edwards®	61	26,6%
Hancock II®	3	1,3%
Perimount®	5	2,2%
Tamaño (mediana)	23	
Reemplazo aórtico aislado	182	79,5%
Cirugías combinadas	47	20,5%
Cirugía Coronaria	34	
Reemplazo mitral	6	
Reemplazo tricuspídeo	1	
Reemplazo aorta ascendente	6	

Los pacientes recibieron aspirina en dosis de 100mg vía oral desde el primer día post operatorio. El tratamiento se mantuvo por los primeros tres meses.

Eventos: se tabulan las complicaciones y la mortalidad operatoria hasta 30 días o al alta del paciente si la hospitalización fue mayor a 30 días. Se tabulan los eventos trombo embólicos, sangrado y mortalidad hasta 90 días. Se consideró como eventos trombo embólicos todo accidente vascular encefálico isquémico clínico y confirmado con tomografía computada. Además, cualquier evento de embolia periférica clínica. Se consideró como evento hemorrágico cualquier accidente vascular encefálico hemorrágico y cualquier evento de sangrado interno (digestivo, ginecológico, etc.), o externo evidenciado clínicamente.

Seguimiento: Se realizó seguimiento de los pacientes que sobrevivieron a la cirugía hasta el 31 de junio de 2012. La sobrevida alejada se evaluó con los datos del Registro Civil e Identificación. Los eventos trombo embólicos y sangrado se evaluaron de acuerdo a los registros de las fichas clínicas y la base de datos del hospital.



Resultados: Morbimortalidad Operatoria: Se registraron 9 complicaciones quirúrgicas que correspondieron a 8 reoperaciones por sangrado perioperatorio y una por mediastinitis.

Se presentó arritmia completas por fibrilación auricular (AC x FA) en 28 pacientes (12,2%), en todos los casos con menos de 24 horas de duración y que convirtieron a ritmo sinusal con terapia farmacológica. Cuatro pacientes (1,7%) sufrieron un bloqueo aurículo – ventricular (BAV) transitorio y uno sufrió un BAV permanente que requirió el implante de un marcapasos (0,4%).

Entre las complicaciones médicas hubo 8 neumonías (3,5%) y 13 pacientes (5,7%) sufrieron una insuficiencia renal aguda (uno de ellos requirió diálisis).

Se registraron 3 accidentes isquémicos transitorios (TIA) y cuatro accidentes vasculares encefálicos (AVE). Un paciente sufrió una isquemia mesentérica. Estas 8 complicaciones (3,5%) se consideraron de origen embólico.

Tabla 4: Morbi – mortalidad operatoria.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS		
Reoperación por sangrado	8	3,5%
Mediastinitis	1	0,4%
COMPLICACIONES MÉDICAS		
AC x FA	28	12,2%
Bloqueo Aurículo – Ventricular	4	1,7%
Marcapasos Definitivo	1	0,4%
Neumonía	8	3,5%
Insuficiencia Renal Aguda	13	5,7%
Diálisis	1	
COMPLICACIONES EMBÓLICAS		
Accidente Isquémico Transitorio	3	1,3%
Accidente Cerebro Vascular	4	1,7%
Isquemia Mesentérica	1	0,4%
FALLECIDOS		
Mortalidad Global	8	3,5%
Reemplazo Valvular Aislado	4	2,2%

Fallecieron 8 pacientes (3,5%): Tres por síndrome post cardiectomía y shock cardiogénico refractario; dos pacientes sufrieron un paro cardiorespiratorio (uno por fibrilación ventricular y otro por muerte súbita); un paciente falleció por sangrado en el post operatorio; un paciente con endocarditis falleció de un shock séptico y uno por isquemia mesentérica. Sólo este último fallecimiento se atribuyó a causa embólica (0,4%).

Seguimiento a 90 días: un paciente reingresó al mes de su cirugía por una hemorragia digestiva alta. La endoscopia mostró erosiones gástricas. Un segundo paciente rein-

Tabla 5: Seguimiento

Sobrevivida	28,8 ± 17,7 meses	(rango 1 – 72 meses)
	5,3 años / 100 pacientes	
Fallecidos	17	7,7%
Causa Cardiovascular	8	3,6%
Otras causas	9	4,1%
Seguimiento Clínico	7,48 ± 2,1 meses	(rango 1 – 64 meses)
	1,2 años / 100 pacientes	
Eventos trombo embólicos	0	

gresó por un derrame pleural y se practicó un drenaje que dio salida a sangre antigua (hemotórax). En este período no falleció ningún paciente y no se registran eventos tromboembólicos.

Seguimiento alejado: Se realizó a través de los datos del Servicio de Registro Civil e Identificación de todos los pacientes (100%). El tiempo promedio de seguimiento fue 27,8 ± 17,7 meses (rango 6 - 72 meses), que correspondió a 530 años-paciente.

Durante el seguimiento fallecieron 17 pacientes (7,7%): 8 pacientes fallecieron por causa cardiovascular (3 por muerte súbita, 2 por Infarto agudo al miocardio, 2 por Insuficiencia cardíaca y 1 por endocarditis de prótesis) y 9 fallecen por otras causas (5 por cáncer, 3 por infecciones y uno por traumatismo de cráneo).

Se logró seguimiento clínico en 192 pacientes, que sobrevivieron a la cirugía (89,6%). El seguimiento clínico promedio fue 7,48 ± 12,1 meses (rango 1 – 64 meses) y corresponde a 120 años-paciente.

Durante el seguimiento no se registraron eventos tromboembólicos ni hemorrágicos.

Discusión: El reemplazo valvular aórtico se ha convertido en una de las cirugías cardíacas más frecuentes actualmente en los países desarrollados, fenómeno que también hemos observado en nuestro centro. Durante el año 2012 realizamos 679 cirugías cardíacas, de las cuales 167 (24,6%) correspondieron a reemplazos valvulares aórticos.

El año 2006 introdujimos el uso de bioprótesis en nuestro centro. Las primeras prótesis que implantamos correspondieron a las prótesis porcinas Carpentier Edwards® y posteriormente, el año 2009, a prótesis Biocor®. Utilizamos ocasionalmente algunas prótesis Hancock II® y Perimount®. Debido a que el manejo y el riesgo de complicaciones es el mismo, decidimos incluirlos a todos en esta serie.

Además, del aumento en el número de pacientes, hemos observado una tendencia al mayor uso de bioprótesis en



relación a las prótesis mecánicas. Entre el 2006 y el 2011 realizamos 570 reemplazos valvulares aórticos y utilizamos bioprótesis en 286 (50,2%). La proporción de bioprótesis ha ido en aumento cada año, llegando el 2012, a un 80,8% (135 de los 167 reemplazos valvulares aórticos realizados). Esta tendencia es similar a la observada en los registros europeos y norteamericanos, donde más del 70% de los implantes actuales corresponden a bioprótesis^{2, 15}.

La indicación de bioprótesis en nuestro hospital se hace en base a las recomendaciones internacionales, considerando la edad mayor de 60 años como el principal criterio en la indicación⁵. Sin embargo en nuestra población existen pacientes con poco acceso a centros de salud (ruralidad), que desempeñan actividades de riesgo (obreros de la construcción, obreros forestales, pescadores), mujeres en edad fértil, pacientes con dificultades para seguir un tratamiento anticoagulante (analfabetos, alcohólicos) y cada vez más jóvenes que prefieren asumir el riesgo de una reoperación en el futuro que la obligación de asumir un tratamiento anticoagulante. Esto explica por qué hubo 52 pacientes menores de 60 años en esta serie.

La mortalidad operatoria observada en el reemplazo valvular aórtico aislado fue 2,2% y la mortalidad global fue de 3,5%. Estos resultados son comparables a la mortalidad de 1,6% publicada por el grupo de la Universidad Católica para reemplazo valvular aórtico aislado¹⁶, y a los publicados por el Instituto Nacional del Tórax y los registros europeos y norteamericanos que describen una mortalidad global para el reemplazo valvular aórtico entre 2,6 y 4,6%^{17 - 19}. El resto de las complicaciones observadas fue similar a lo publicado en otras series nacionales^{16, 18, 20}.

El uso de aspirina en reemplazo valvular aórtico con bioprótesis fue propuesto por varios autores en la década de 1990 y principios del 2000, demostrando la seguridad de reemplazar la anticoagulación formal por aspirina en el periodo postoperatorio inmediato^{11 - 15}.

En nuestro hospital el TACO está centralizado en un policlínico a cargo de enfermeras que realizan los controles, existe un protocolo de manejo de las dosis y se realiza control por médico para los casos de difícil ajuste o niveles inadecuados. Se realizan en promedio 1650 controles mensuales. De acuerdo nuestros registros, sólo un 42,1% de los pacientes se encuentra en niveles de INR óptimos al momento del control, un 34,7% se encuentra bajo, y un 23,2% se encuentra por sobre el nivel deseado.

Considerando las dificultades que puede tener el tratamiento anticoagulante en nuestros pacientes, nuestro grupo adoptó el uso de aspirina desde el momento de la introducción de las bioprótesis en nuestro centro.

La tasa de complicaciones tromboembólicas observada en esta serie fue baja, con un 3,5% de eventos embólicos antes de 30 días y ausencia de estas complicaciones en los dos meses posteriores. Esto es similar a las tasas de 2,6 a 3,7% descritas por otros autores^{12 - 14}.

Nuestra serie es pequeña como para identificar factores asociados a estos eventos. Bardissi y cols, estudiaron 861 pacientes y compararon las complicaciones tromboembólicas utilizando warfarina versus aspirina. Observaron tasas de eventos tromboembólicos de 5% a 90 días en ambos grupos (NS). Los factores de riesgo de eventos en esa serie fueron el género femenino, la capacidad funcional III / IV y el uso de prótesis de 19mm²¹.

Brennan, utilizando los datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos de Estados Unidos, comparó el uso de aspirina sola, warfarina sola y aspirina más warfarina en reemplazo valvular aórtico con bioprótesis en mayores de 65 años (25.656 pacientes). No encontró diferencias entre el uso de aspirina versus warfarina exclusivas, y observó un beneficio en reducir el riesgo de mortalidad y embolías con el uso combinado de ambos medicamentos, asociado a una mayor tasa de sangrado²².

Otros autores como Brueck han ido más lejos y han publicado que no hay diferencias en las tasas de complicaciones entre aquellos en que se usa y los que no se usa aspirina, y han propuesto no usar ninguna terapia en estos pacientes²³.

El año 2006, cuando iniciamos esta serie, las recomendaciones y guías de manejo clínico recomendaban el uso de anticoagulación durante los primeros tres meses de la intervención. La evidencia actual ha permitido modificar esas recomendaciones. Las guías europeas actuales de manejo de patología valvular recomiendan el uso de aspirina exclusiva en reemplazo valvular aórtico con bioprótesis, confirmando que su uso es seguro para estos pacientes⁵.

Limitaciones: Por tratarse de un estudio retrospectivo, no se realizó una búsqueda dirigida de complicaciones y sólo se registran los eventos clínicos. Mediante el uso de tomografía computada y resonancia nuclear magnética se ha demostrado la presencia de microembolias en muchos de los pacientes sometidos a reemplazo valvular. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos es



relativa y no siempre se acompañan de síntomas o déficits detectables. Debido a que no utilizamos rutinariamente estos exámenes, es probable que exista una tasa de complicaciones sub clínicas no detectadas.

Debido a que somos un centro de referencia que interviene pacientes que vienen de otros hospitales, algunos eventos ocurridos pudieron ser resueltos en sus hospitales de origen y no ser informados. El seguimiento con los

datos del Registro Civil fue de 100%, por lo que podemos asumir que las complicaciones no detectadas no fueron fatales.

Conclusión

El uso exclusivo de aspirina es seguro en prevenir eventos tromboembólicos en pacientes operados de reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica.

Referencias:

- 1.- D'ARCY JL, PRENDERGAST BD, CHAMBERS JB, RAY SG, BRIDGEWATER B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart* 2011; 97: 91-3.
- 2.- BRIDGEWATER B, KINSMAN R, WALTON P, GUMMERT J, KAPPETEIN AP. The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 4-5.
- 3.- EZEKOWITZ MD. Anticoagulation management of valve replacement patients. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: S56-60.
- 4.- CANNEGIETER SC, ROSENDAAL FR, WINTZEN AR, VAN DER MEER FJ, VANDENBROUCKE JP, BRIËT E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333:11-7.
- 5.- VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F, ANTUNES MJ, BARÓN-ESQUIVIAS G, BAUMGARTNER H, et al. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 465 – 7.
- 6.- GOHLKE-BÄRWOLF C, ACAR J, OAKLEY C, BUTCHART E, BURCKHART D, BODNAR E, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320 - 30.
- 7.- BONOW RO, CARABELLO B, DE LEON AC, EDMUNDS LH JR, FEDDERLY BJ, FREED MD, et al. Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 672-707.
- 8.- STEIN PD, ALPERT JS, BUSSEY HI, DALEN JE, TURPIE AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001; 119: 220S - 227S.
- 9.- BUTCHART EG, GOHLKE-BÄRWOLF C, ANTUNES MJ, TORNOS P, DE CATERINA R, CORMIER B, et al; Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 26: 2463 - 71.



- 10.- DUNNING J, VERSTEEGH M, FABBRI A, PAVIE A, KOLH P, LOCKOWANDT U, et al. EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 73 - 92.
- 11.- BABIN-EBELL J, SCHMIDT W, EIGEL P, ELERT O. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation--risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43: 212 - 4.
- 12.- MOINUDDEEN K, QUIN J, SHAW R, DEWAR M, TELLIDES G, KOPF G, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998; 98: II95-8.
- 13.- GHERLI T, COLLI A, FRAGNITO C, NICOLINI F, BORRELLO B, SACCANI S, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110: 496 - 500.
- 14.- SUNDT TM, ZEHR KJ, DEARANI JA, DALY RC, MULLANY CJ, MCGREGOR CG, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1024 - 31.
- 15.- EL-HUSSEINY M, SALHIYYAH K, RAJA SG, DUNNING J. Should warfarin be routinely prescribed for the first three months after a bioprosthetic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 616 - 23.
- 16.- BECKER P, RAMÍREZ A, CIFUENTES I, REBOLLEDO R, ZALAUQUETT R, MORÁN S, et al. Morbimortalidad precoz y alejada del reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica y biológica durante la última década: El estándar de oro. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1153 - 62.
- 17.- BROWN JM, O'BRIEN SM, WU C, SIKORA JA, GRIFFITH BP, GAMMIE JS, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 82 - 90.
- 18.- VILLAVICENCIO M, TURNER E, NARANJO L. Resultados del reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Med Chil* 2005; 133: 1161 - 72.
- 19.- The Society of Thoracic Surgeons. Adult cardiac surgery database, executive summary, 10 years STS report. <http://www.sts.org/sites/default/files/documents/20112ndHarvestExecutiveSummary.pdf>
- 20.- ZALAUQUETT R, OLIVARES G, MEJÍA R, QUEZADA F, PADILLA O, BECKER P, et al. Reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica en pacientes mayores de 70 años con estenosis aórtica. *Rev Med Chil* 2011; 139: 150-157.
- 21.- ELBARDISSI AW, DIBARDINO DJ, CHEN FY, YAMASHITA MH, COHN LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1137 - 45.
- 22.- BRENNAN JM, EDWARDS FH, ZHAO Y, O'BRIEN S, BOOTH ME, DOKHOLYAN RS, et al; DECIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 971 - 7.
- 23.- BRUECK M, KRAMER W, VOGT P, STEINERT N, ROTH P, GÖRLACH G, ET AL. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 108 - 12.



Resultados inmediatos y alejados del switch arterial en pacientes con dextrotransposición de grandes arterias: experiencia de 20 años.

Pedro Becker, Matías Delgado^a, Patricia Frangini, Rodrigo González, Gonzalo Urcelay, Cristián Clavería, Francisco Garay, Pamela Zelada, Daniel Springmüller, Guillermo Lema, Jaime Cerda, Felipe Heusser.

División de Enfermedades Cardiovasculares; División de Pediatría; División de Anestesiología; Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina; Pontificia Universidad Católica de Chile
a: Interno de 7° año de Medicina

Recibido 7 de diciembre 2013 / Aceptado 26 de diciembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 204 - 2013

Objetivos: Comunicar los resultados de la operación de switch arterial en pacientes portadores de dextro Transposición de Grandes Arterias (D-TGA) y evaluar su evolución en el tiempo.

Pacientes y Método: Estudio retrospectivo de pacientes sometidos a switch arterial entre mayo de 1992 y noviembre de 2012. Se comparó período 1 (1992 a 2002) con período 2 (2003 a 2012). Se definió D-TGA simple aquella sin lesiones asociadas y D-TGA compleja aquella con asociación de comunicación interventricular o coartación aórtica.

Resultados: Un total de 108 pacientes componen la serie, 44 en el período 1 y 64 en el período 2, sin diferencias demográficas y anatómicas entre ambos períodos. Setenta tenían D-TGA simple y 38 D-TGA compleja. La mortalidad operatoria en el período 1 fue 33% versus 8,4% en el período 2 ($p < 0.025$);

hubo tendencia a mayor mortalidad en pacientes con anatomía coronaria compleja. Se observó una disminución del riesgo relativo de mortalidad de 68,7% en el período 2. El 28,7% presentaron complicaciones postoperatorias, sin diferencias entre ambos períodos. Un paciente falleció en forma alejada. La mediana de seguimiento fue de 60 meses y la supervivencia de 84,25% a 10 y 20 años. Se realizaron 16 re intervenciones, principalmente plastías percutáneas de ramas pulmonares. La mayoría de los pacientes se mantenían asintomáticos. La mortalidad operatoria de los últimos 5 años fue 2,6%.

Conclusiones: La mortalidad operatoria ha disminuido significativamente a lo largo de 20 años; persiste un mayor riesgo en ciertos patrones de anatomía coronaria. La supervivencia alejada y libre de re intervenciones es muy favorable.

Correspondencia:

Dr. Pedro Becker Rencoret
Hospital Clínico Universidad Católica de Chile
Marcoleta 267, 8° piso, Santiago, Chile
pbecker@med.puc.cl



Early and late results of the Switch operation for D-Transposition of the Great Vessels. Clinical experience in 108 patients operated on between 1992 and 2012

Aim: to report the results of the arterial Switch operation in patients with D-transposition of the great vessels (D-TGA) and to evaluate their late course.

Patients and Methods: A retrospective review of the clinical data on patients consecutively operated on for D-TGA using the switch procedure. Results obtained in patients operated on between 1992 and 2002 (Period 1) were compared to those obtained in patients undergoing their operation between 2013 and 2012. Patients with D-TGA and no complications were compared to those who had interventricular septal defect or aortic coarctation associated their TGA.

Results: 44 patients belonged in Period 1 and 64 in Period 2 (total 108). Demographic and anatomical characteristics were similar in both periods. Simple D-TGA was present in 70 patients and complex D-TGA in 38. Operative mortality was higher in Period 1 compared to Period 2 (33% vs. 8.4%, $p < 0.025$). A higher, albeit not statistically significant mortality was observed

in patients with complex as opposed to simple D-TGA. A 68.7% relative reduction mortality risk was observed in Period 2. Complications developed in 28.7% of patients, with no difference between periods. Only 1 patient died during late follow up. Median follow up was 60 months and survival rate was 84.3% at 10 y 20 years. Sixteen patients required re-intervention, mainly to perform percutaneous plastic procedures on pulmonary artery branches. Most patients had an asymptomatic course during follow up. Surgical mortality for the last 5 years was 2.6%.

Conclusion: surgical mortality for the arterial switch operation in patients with D-TGA has significantly decreased along a 20 year period. An increased surgical risk persists for patients with certain forms of coronary artery anomalies. Late survival free of re-intervention was the rule in these patients.

Keywords: Transposition of the great vessels, D-TGA, Switch operation, clinical series.

Introducción: En 1976 el doctor Adib Jatene publicó los primeros casos exitosos de la operación de switch arterial para el tratamiento de los pacientes con dextrotransposición de las grandes arterias (D-TGA)¹. Si bien esta cirugía inicialmente tuvo una alta mortalidad operatoria, rápidamente reemplazó a la operación de Senning² y a la operación de Mustard³ como tratamiento de elección para corregir esta grave cardiopatía congénita. Muchos grupos en el mundo experimentaron una curva de aprendizaje en una operación técnicamente más demandante que los procedimientos de Senning y Mustard, fundamentalmente por ser necesario transferir las arterias

coronarias y por la necesidad de realizar esta intervención en el período neonatal, principalmente en aquellos pacientes sin comunicación interventricular (CIV) asociada⁴.

En la Universidad Católica se inició el programa de cirugía de recién nacidos, lactantes y niños pequeños a partir del año 1989, incorporándose precozmente la operación de switch arterial (también conocida como operación de Jatene), inicialmente con resultados caracterizados por alta mortalidad operatoria, propios de un grupo aún con poca experiencia.

Al hacer una revisión en MEDLINE, no encontramos



publicaciones nacionales con resultados inmediatos y alejados en pacientes con D-TGA sometidos a esta cirugía.

El objetivo del presente trabajo es comunicar los resultados inmediatos y alejados de la operación de switch arterial en pacientes portadores de D-TGA, investigar factores de riesgo, supervivencia, necesidad de re-intervenciones, capacidad funcional y evaluar la evolución de los resultados a lo largo de 20 años de experiencia.

Material y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes consecutivos sometidos a switch arterial entre mayo de 1992 y noviembre de 2012; el cierre del estudio se hizo en septiembre de 2013 y se incluyeron pacientes operados hasta noviembre de 2012, de manera que el seguimiento mínimo fuera de al menos 10 meses. La información se obtuvo de la base de datos de cirugía cardíaca, fichas clínicas, fichas electrónicas, protocolos operatorios, contacto con los cardiólogos tratantes, contacto telefónico de pacientes y finalmente datos del Registro Civil e Identificación. Con el objetivo de evaluar evolución de los resultados en el tiempo, se dividió arbitrariamente el estudio en dos períodos: período 1 (1992 a 2012) y período 2 (2003 a 2012).

El presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Se definió como D-TGA simple aquella sin lesiones cardíacas mayores asociadas, excepto la presencia de una comunicación interauricular, un ductus arterioso persistente o estenosis subvalvular pulmonar leve. Se definió D-TGA compleja, aquella en que sí existe una lesión cardíaca mayor asociada, como CIV o coartación aórtica. La descripción de la anatomía coronaria se hizo basada fundamentalmente en la clasificación de Leiden⁵. Se excluyeron los pacientes sometidos a switch arterial portadores de doble salida de ventrículo derecho.

Para el análisis estadístico se utilizó el cálculo de riesgo relativo de mortalidad operatoria comparando ambos períodos, mediante modelo log binomial crudo y ajustado por variables confundentes. La comparación entre variables categóricas se hizo mediante test de Chi cuadrado y entre variables numéricas mediante test de Mann-Whitney; los cálculos de intervalos de confianza fueron del 95%. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier para supervivencia y supervivencia libres de re-intervención. Se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0.

Técnica Quirúrgica

La operación se hizo en forma bastante estandarizada a lo largo de los años en cuanto a la forma de reconstrucción cardíaca: luego de tener al paciente conectado a circulación extracorpórea, la aorta es seccionada a nivel del punto medio entre el sitio de la cánula aórtica y la raíz aórtica; a continuación los botones coronarios son tomados y movilizados a partir de su origen en la aorta. Posteriormente, el tronco de la arteria pulmonar es seccionado enfrentando el sitio de transección de la aorta. A continuación las coronarias son transferidas al tronco proximal de la arteria pulmonar seccionada, lo que ahora se denomina neoaorta proximal. Se realiza la maniobra de Lecompte, 6 en que la arteria pulmonar distal es transferida por delante de la aorta. Luego se realiza una anastomosis término-terminal entre la neoaorta proximal y la aorta ascendente distal. Se reconstruye la neopulmonar proximal desde donde fueron tomados los botones coronarios, utilizando un parche de pericardio fijado en glutaraldehído, generalmente en la forma de un parche tipo pantalón. Finalmente, se hace una anastomosis término-terminal entre la neopulmonar proximal y la arteria pulmonar distal, la cual queda en posición anterior a la aorta. En todos los casos se cierra la comunicación interauricular y el ductus y según la anatomía se cierra además la CIV y se repara la coartación aórtica.

A lo largo de los años y según preferencia de los distintos cirujanos, hubo algunas variaciones en cuanto a la técnica de circulación extracorpórea y de transferencia de arterias coronarias.

Resultados: La serie está constituida por 108 pacientes; 44 operados en el período 1 y 64 en el período 2. El 65% correspondió a D-TGA simple y el 35% a D-TGA compleja. Dentro de los 38 pacientes con D-TGA compleja, 24 tenían como lesión asociada una CIV, 10 tenían una CIV más una coartación aórtica y 4 tenían una CIV más estenosis subpulmonar considerada leve a moderada. En 7 de los pacientes con coartación aórtica se optó por reparar la coartación por toracotomía izquierda y algunos días después realizar el switch arterial con cierre de CIV; en 3 pacientes se hizo toda la reparación del switch arterial más la CIV y la coartación aórtica en un solo tiempo operatorio a través de una esternotomía media. Esta diferencia fue debida a preferencias del cirujano tratante.

Respecto de la anatomía coronaria, 70 pacientes eran



portadores de una distribución del tipo Leiden 1, vale decir, del seno coronario N°1 emerge la coronaria izquierda que se bifurca en descendente anterior y circunfleja y del seno coronario N°2 nace la arteria coronaria derecha; 18 pacientes correspondían a Leiden tipo 2, en que del seno coronario N° 1 nace exclusivamente la arteria descendente anterior y del seno coronario N° 2 nacen la coronaria derecha y la arteria circunfleja. En 20 pacientes se observaron otras variantes, como se detalla en la Tabla 1.

Anatomía	Nº
Leiden 1 (1 DA, Cx; 2 ACD)	70
Leiden 2 (1 DA; 2 ACD Cx)	18
Leiden 3 (2 ACD, DA, Cx)	0
Leiden 4 (1 ACD; 2 DA, Cx)	1
Leiden 5 (1 DA, ACD; 2 Cx)	7
Leiden 6 (2 ACD; 2 DA, Cx)	5
ACI intramural	2
DA intramural	2
ACD intramural	2
Otro	1
Total	108

*Leyenda: ACI: arteria coronaria izquierda
 DA: arteria descendente anterior
 Cx: arteria circunfleja
 ACD: arteria coronaria derecha*

El 68% de los pacientes fue sometido a una septostomía de Rashkind⁷ previo al switch arterial, en tanto que 32 pacientes no lo requirieron; esta distribución coincide bastante bien con la proporción de pacientes con y sin CIV asociada.

En la Tabla 2 se detallan las características demográficas,

Tabla 2: Características de los pacientes según período de la intervención

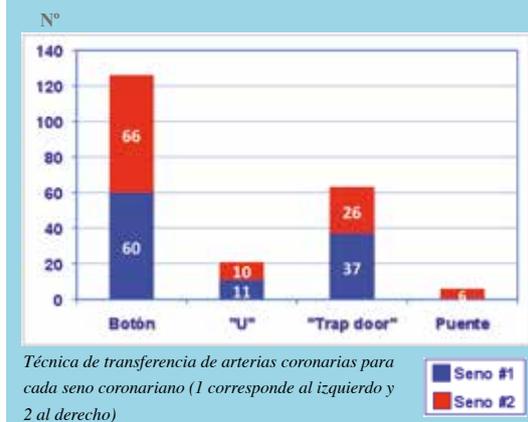
	Período 1	Período 2	p
Edad (mediana) días	8 (6)	7 (8)	0,766
Peso <3000 g	9 (21,4%)	10 (15,6%)	0,451
Peso ≥3000g	33 (78,6%)	54 (84,4%)	
Peso (mediana), kg	3.275 (536)	3.400 (634)	0,132
DTGA simple	25 (56,8%)	45 (70,3%)	0,158
DTGA compleja	19 (43,2%)	19 (29,7%)	
Leiden 1	24 (54,5%)	46 (71,9%)	0,012
Leiden 2	13 (29,5%)	5 (7,8%)	
Leiden Otra	7 (15,9%)	13 (20,3%)	
Tpo. CEC (mediana) min.	179 (47)	206 (40)	0,001
Tpo. Clampeo (mediana) min.	92 (18)	98 (34)	0,351
Paro NO	30 (68,2%)	52 (81,3%)	0,169
Paro SI	14 (31,8%)	12 (18,8%)	
Tpo. Paro (mediana) min	6 (4)	10 (3)	0,063
Cierre esternal dif. NO	24 (54,5%)	20 (31,3%)	0,018
Cierre esternal dif. SI	20 (45,5%)	44 (68,8%)	

anatómicas y relativas a aspectos quirúrgicos en ambos períodos. No hubo diferencias en cuanto a edad, peso, tiempo de clampeo aórtico ni en cuanto a necesidad de paro circulatorio con hipotermia profunda. En el período 2 se aprecia una mayor proporción de pacientes con anatomía coronaria del tipo Leiden 1, hay un mayor tiempo total de circulación extracorpórea y una mayor proporción de pacientes con cierre esternal diferido. También se observó una tendencia a mayor proporción de D-TGA simple, pero no significativa.

Respecto de la técnica de perfusión y circulación extracorpórea, se observó una evolución en el tiempo existiendo inicialmente una mayor proporción de pacientes operados en hipotermia profunda y bajo flujo (50 ml/kg/min), asociado a un breve período de paro circulatorio para cierre de la comunicación interauricular (y en un caso para el cierre de la comunicación interventricular). Así, en el primer período 14 pacientes fueron operados bajo esta modalidad de hipotermia profunda y bajo flujo, contra 12 pacientes en el período 2. En ambos períodos los pacientes fueron operados mayoritariamente con hipotermia moderada, utilizando caulación de ambas venas cavas, aboliendo la necesidad de paro circulatorio.

Respecto de la técnica de transferencia de las coronarias, ésta ha variado principalmente en relación a preferencias de cada cirujano (Figura 1). Tanto para la coronaria del seno 1 como del seno 2 la técnica mayormente utilizada

Figura N°1: Técnica de transferencia coronaria



Técnica de transferencia de arterias coronarias para cada seno coronario (1 corresponde al izquierdo y 2 al derecho)

fue la de botón; la técnica de "Trap-door" fue la segunda modalidad más empleada, más frecuentemente para la transferencia de la coronaria del seno 2. En menor proporción se utilizó la técnica en U y finalmente en 6



pacientes se empleó un puente aorto-coronario con interposición de carótida izquierda, para aquellos pacientes portadores de una anatomía coronaria del tipo Leiden 5, con la arteria coronaria derecha naciendo desde la descendente anterior, principalmente, para evitar tensión en la coronaria derecha.

La mortalidad operatoria fue de 16 pacientes, 11 en el período 1 (33%) y 5 en el período 2 (8,4%) ($p < 0,025$). Dentro de las causas de mortalidad operatoria la principal fue la disfunción del ventrículo izquierdo, muy probablemente secundario a isquemia miocárdica. Hubo sólo 1 paciente que falleció en pabellón, secundario a isquemia miocárdica no corregible (Tabla 3). El riesgo relativo crudo de mor-

Tabla 3. Causas de muerte perioperatoria en 16 pacientes operados por DTGA mediante switch arterial

	N
Falla de ventrículo izquierdo	5
Taponamiento cardíaco post retiro cables MCP	1
Incapacidad salir de circulación extracorpórea	1
Bradycardia extrema e hipotensión	1
Disociación electro - mecánica	1
Durante re-intervención por sangrado	1
Durante re-intervención por sospecha mediastinitis	1
Desconocida	5
Total	16

MCP: marcapaso

talidad operatoria en el período 2 en relación al período 1 fue de 0,313 (IC 95% 0,117- 0,887), lo cual significa una reducción del riesgo relativo de mortalidad del período 2 de 68,7%. Al ajustar este riesgo relativo por anatomía de la D-TGA, anatomía coronaria y cierre esternal diferido, este riesgo relativo fue de 0,305 (IC 95% 0,110 – 0,848) por lo que se mantiene una reducción significativa del riesgo relativo de mortalidad en el período 2.

Al analizar la mortalidad operatoria en relación a la anatomía coronaria, no se encontraron diferencias significativas, si bien se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en el grupo con anatomía Leiden 4, con un solo caso operado que falleció y con la anatomía Leiden 6, con 5 casos operados en el período, falleciendo 4 de ellos (80%).

En 31 pacientes se produjo alguna complicaciones postoperatoria, 13 en el período 1 y 18 en el período 2; 16 pacientes presentaron una complicación y 15 pacientes presentaron dos o más, siendo las del tipo respiratoria e infecciosas las más frecuentes (Tabla 4). Dentro de las complicaciones respiratorias, las más frecuentes fueron el quilotórax y la parálisis diafragmática; dentro las

Tabla 4: Complicaciones postoperatorias en 108 pacientes operados por D-TGA mediante switch arterial

	N
Respiratoria	17
Quilotórax	6
Parálisis diafragmática	5
Derrame pleural	4
Pneumotórax	3
Hidrotórax	2
Atelectasia que requiere reconexión a VM	2
Infecciosa	12
Herida operatoria	7
Infección asociada a catéter	2
Fiebre de origen desconocido	1
Celulitis subclavia	1
Sepsis 2º enterocolitis necrotizante	1
Vascular	4
Trombosis vena cava superior	2
Trombosis arterial extremidad inferior	1
Estenosis vena cava superior	1
Trombosis vena subclavia e iliaca	1
Neurológica	3
Sd. Convulsivo	3
Trombosis seno venoso	1
Infarto cerebral parieto-occipital con conversión hemorrágica	1
Digestivo	3
Enterocolitis necrotizante	2
Ascitis	1
Renal	2
Oliguria con requerimiento peritoneodiálisis	2
Hematológico	3
Sangrado que requiere reoperación	3

VM: ventilación mecánica

*31 pacientes tuvieron complicaciones: 13 en el período 1, y 18 en el período 2. 16 pacientes tuvieron una complicación y 15 pacientes tuvieron 2 o más complicaciones

infecciosas, lo fue la infección de herida operatoria, no existiendo diferencias significativas entre pacientes con y sin cierre esternal diferido. Hubo 2 casos de trombosis de vena cava superior, en que fue necesario realizar una trombectomía precoz y un caso de estenosis de vena cava superior que requirió de dilatación e instalación de un stent. Tres pacientes requirieron re-operación por sangrado postoperatorio y 2 requirieron peritoneodiálisis por insuficiencia renal aguda. Las complicaciones cardiovasculares relevantes fueron letales y por lo tanto están incluidas dentro de las causas de mortalidad operatoria. Prácticamente todos los pacientes desarrollaron algún período de bajo débito cardíaco, lo cual es habitual en esta cirugía. Sin embargo, esto fue una situación transitoria y en todos los pacientes preventivamente se utilizó asociación de drogas vasoactivas desde algunos minutos antes de la desconexión de circulación extracorpórea, manteniendo inótropos hasta después de la extubación del paciente en la de Unidad de Cuidados Intensivos.



La mediana de seguimiento fue 60 meses (10 a 204) con un seguimiento completo global de 63,7%. Respecto de la supervivencia, el seguimiento se consideró completo en un 100% por cuanto se utilizó como fuente de información el Registro Civil e Identificación. La mortalidad alejada correspondió a 1 paciente quien requirió angioplastía percutánea y luego quirúrgica por estenosis residual supra valvular aórtica y pulmonar; posterior a esta cirugía, el paciente presentó un paro cardíaco secundario a taponamiento cardíaco y evolucionó con encefalopatía hipóxico-isquémica como secuela; falleció 4 años más tarde por insuficiencia respiratoria.

En la Figura 2 se aprecia la curva de supervivencia global observando que la mayor atrición se produjo dentro del primer mes producto de la mortalidad operatoria, manteniéndose posteriormente una supervivencia estable a lo largo de estos 20 años de seguimiento (84,25%). Se realizaron 33 re-intervenciones en 12 pacientes, siendo

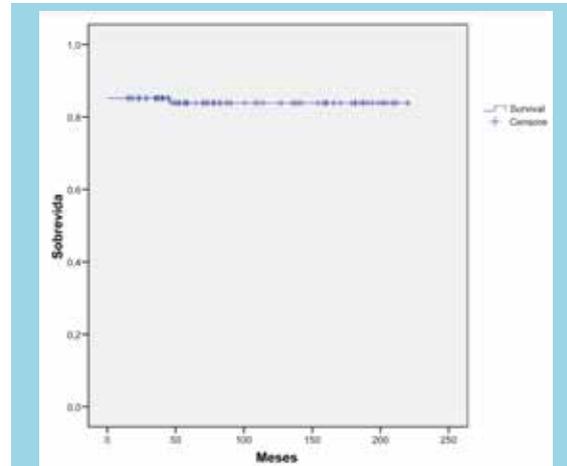


Figura 2: Curva de supervivencia actuarial en pacientes con D-TGA sometidos a switch arterial.

los procedimientos sobre estenosis de ramas pulmonares las más frecuentes (Tabla 5). Hubo dos pacientes que tuvieron complicaciones secundarias a procedimientos percutáneos para tratar estenosis de ramas pulmonares o estenosis supra valvular pulmonar: en uno de ellos se produjo un pseudoaneurisma del tronco de arteria pulmonar y en otro una ventana aorto-pulmonar; ambos pacientes fueron reparados quirúrgicamente en forma exitosa. Un paciente desarrolló insuficiencia mitral un año después de la cirugía, requiriendo reemplazo valvular mitral con prótesis mecánica. En la Figura 3 se aprecia la curva de supervivencia libre de re-intervenciones, observándose que la mayoría de éstas se producen dentro de los primeros 5 a 6 años de evolución postoperatoria. No hemos obser-

Tabla 5: Re-intervenciones en 108 pacientes operados por D-TGA mediante switch arterial

Causas y procedimientos	procedimientos N	pacientes N
Estenosis ramas pulmonares	20	5
Balonplastia percutánea	15	5
Stent percutáneo	2	1
Balonplastia + Stent percutáneo	1	1
Plastia quirúrgica abierta	2	2
Estenosis supra valvular pulmonar	2	2
Balonplastia percutánea	2	2
Estenosis supra valvular aórtica	2	1
Balonplastia percutánea	2	1
Estenosis supra valvular aórtica y pulmonar	1	1
Balonplastia percutánea	1	1
Plastia quirúrgica abierta	1	1
Estenosis subaórtica	1	1
Plastia quirúrgica abierta	1	1
Estenosis vena cava superior	3	2
Balónplastia percutánea	1	1
Stent percutáneo	1	1
Balonplastia + Stent percutáneo	1	1
Pseudoaneurisma tronco arteria pulmonar*	1	1
Reparación quirúrgica abierta	1	1
Comunicación interauricular residual	1	1
Cierre quirúrgico abierto	1	1
Insuficiencia mitral	1	1
Recambio valvular mitral	1	1
Ventana aorto-pulmonar adquirida*	1	1
Reparación quirúrgica abierta	1	1

VM: ventilación mecánica
*31 pacientes tuvieron complicaciones: 13 en el período 1, y 18 en el período 2. 16 pacientes tuvieron una complicación y 15 pacientes tuvieron 2 o más complicaciones

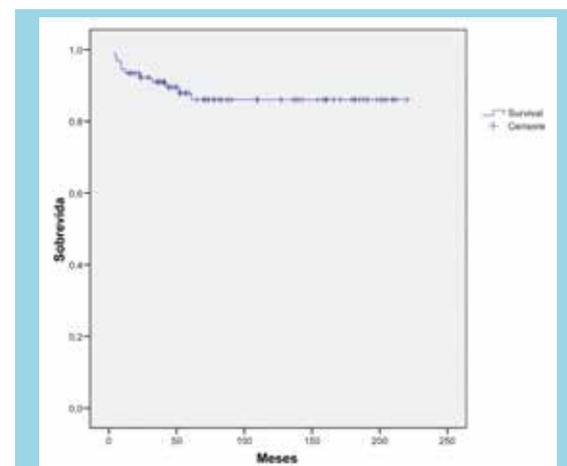


Figura 3: Curva de supervivencia libre de re-intervención en pacientes con D-TGA sometidos a switch arterial



vado aún pacientes con oclusión de arterias coronarias o insuficiencia de la válvula neoaórtica que hayan requerido re-intervención. En la Figura 4 se aprecia la supervivencia libre de re-intervención comparando el período 1 con

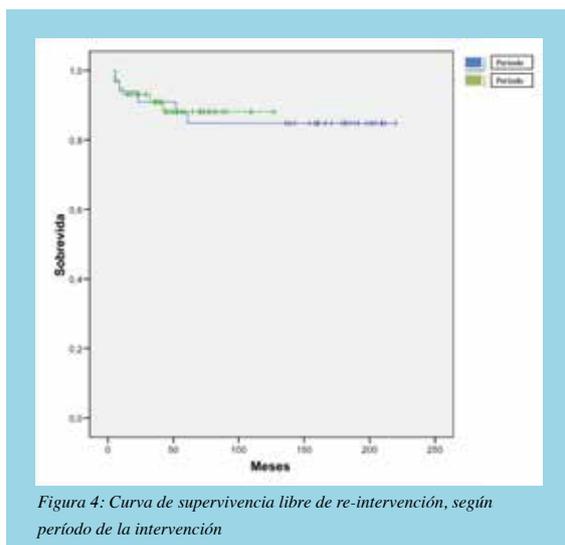


Figura 4: Curva de supervivencia libre de re-intervención, según período de la intervención

el 2, no apreciando diferencias. En 46 de los 91 supervivientes (50,5%), se logró actualizar el estado funcional de los pacientes (Tabla 6). La mayoría de ellos se mantenían asintomáticos o con limitación leve de su capacidad física; así mismo, la mayoría asistían a jardín infantil o colegio

Tabla 6: Estado funcional de los pacientes operados por D-TGA mediante switch arterial

	N
Clinica	
Asintomático (CF-I)	30
Sintomático (CF-II a III)	16
Comorbilidades CV	5
Hipertensión arterial	5
Medicamentos	
IECA	3
B- bloqueador	3
TACO*	2
AAS	2
Asistencia Jardín/Colegio	
Colegio Normal	32
Colegio especial	2
No asiste	7
Atraso de curso	4

TACO: tratamiento anticoagulante oral, IECA: inhibidor enzima convertidora de angiotensina, AAS: ácido acetil salicílico, * Uso por stent en vena cava superior y prótesis mitral

normal. Cinco pacientes presentaban hipertensión arterial, 8 utilizaban algún medicamento, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o betabloqueadores y 2 requerían tratamiento anticoagulante oral crónico (por stent en vena cava superior y por prótesis mitral mecánica).

En la Figura 5 se grafica la evolución del número de operaciones por año y la mortalidad anual a lo largo de estos 20 años; se aprecia que en la medida que ha aumentado la experiencia del grupo, la mortalidad ha ido disminuyendo progresivamente, llegando a 2.6% en los últimos 5 años (2008 a 2012).

Figura N°5

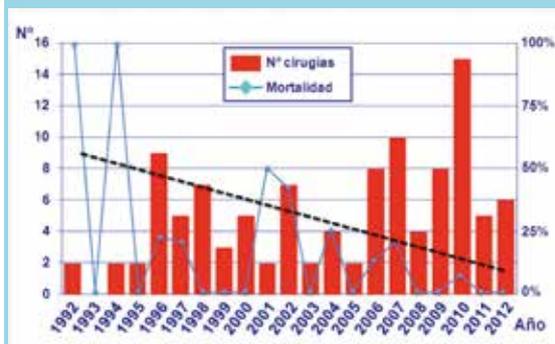


Figura 5: Número de operaciones por año versus mortalidad por año en pacientes con D-TGA sometidos a switch arterial

Discusión: La D-TGA es una cardiopatía cianótica grave en que existe concordancia aurículo-ventricular pero discordancia ventrículo-arterial, emergiendo la arteria aorta del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del ventrículo izquierdo. Por lo tanto existe circulación en paralelo, por cuanto la sangre poco oxigenada del ventrículo izquierdo es enviada al cuerpo a través de la aorta y la sangre oxigenada es enviada a los pulmones a través de la arteria pulmonar. La prevalencia descrita es del orden de 0,24 por cada 1.000 nacidos vivos⁸. Considerando que Chile tiene una tasa anual de alrededor de 230.000 partos, se espera para nuestro país una incidencia de unos 50 casos nuevos cada año.

Esta enfermedad congénita fue inicialmente tratada quirúrgicamente mediante redistribución de flujos a nivel de las aurículas (switch auricular), procedimientos conocidos como la operación de Senning y la operación de Mustard^{2,3}. Esta cirugía era muy eficiente en cuanto a resolver la cianosis, ya que redirigía la sangre de la aurícula de-



recha hacia el ventrículo izquierdo (el cual se mantenía conectado con la arteria pulmonar) y se redirigía el flujo de sangre desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo derecho (el cual mantenía su conexión natural con la aorta). Sin embargo, esta técnica presentaba algunas dificultades en el mediano y largo plazo, fundamentalmente por la presencia de disfunción del nodo sinusal y la mantención del ventrículo derecho soportando la circulación sistémica, con progresivo deterioro de su función^{9,10}. A partir del año 1975 el Dr. Adib Jatene desarrolló una nueva operación consistente en cambiar de posición los grandes vasos, dejando ahora la aorta conectada al ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar al ventrículo derecho; la primera experiencia fue publicada el año 1976¹, y a partir de la década de los 80 se consolidó como el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con D-TGA. Su principal atractivo radicó en dejar al ventrículo izquierdo soportando la circulación sistémica en lugar del ventrículo derecho. Pero se trataba de una operación técnicamente más compleja y demandante por lo que la mortalidad operatoria inicial fue muy elevada, de hasta incluso 100% en algunas instituciones⁴. Con el tiempo, gracias al perfeccionamiento de la técnica operatoria y de los cuidados postoperatorios, la mortalidad operatoria del switch arterial comenzó a disminuir, existiendo en la actualidad muchos centros que exhiben mortalidad muy por debajo del 10%^{11,12,13}.

Las primeras operaciones de switch arterial fueron realizadas en lactantes menores que tenían CIV asociada. Un avance importante fue la incorporación de esta operación al período neonatal, demostrándose que el ventrículo izquierdo era capaz de adaptarse a la mayor post-carga luego del switch arterial dentro de las primeras semanas de vida, en que existe la posibilidad de desarrollar hiperplasia miocárdica¹⁴. Es así como desde la década del 80 se consolidó el concepto de reparar esta cardiopatía mediante switch arterial en el período neonatal¹⁵. De esta forma, esta operación se transformó en un ícono de la cirugía cardíaca compleja en recién nacidos y de alguna manera se constituyó en un indicador de la calidad de los distintos grupos cardioquirúrgicos en el mundo¹⁶.

En nuestra experiencia inicial, la mortalidad operatoria fue alta, similar a la que tuvo el propio Jatene en sus inicios, sin embargo, en la medida que el volumen de operaciones aumentó, adquiriendo mayor experiencia quirúrgica, en perfusión, en anestesia y cuidados intensivos neonatales, la mortalidad comenzó a disminuir progresi-

vamente. De esta forma apreciamos que el riesgo relativo de mortalidad disminuyó significativamente en el período 2 comparado con el período 1, independientemente del tipo de D-TGA (simple versus compleja), de la anatomía coronaria y del cierre esternal diferido. Previamente, la presencia de CIV, otras malformaciones asociadas y ciertos patrones de anatomía coronaria, han sido descritos como factores de mayor riesgo^{17,18}. En nuestra experiencia, estos factores no alcanzaron significancia, lo que podría deberse a falta de potencia estadística, sin embargo, se observó una tendencia a mayor mortalidad en patrones coronarios con gran parte de la masa miocárdica izquierda dependiente de coronarias que pasan por detrás de la arteria pulmonar o con un trayecto inter-arterial (Leiden 4 y 5)⁵. No se observó mortalidad en pacientes con trayectos intramurales de coronarias. Respecto del cierre esternal diferido, no observamos mayor mortalidad, a diferencia de otras series¹³, lo que puede deberse al hecho de que esta maniobra ha sido utilizada con cierta liberalidad en nuestro grupo y también porque puede tener un efecto protector. Puede destacarse también, que la mayor mortalidad operatoria correspondió al grupo con D-TGA compleja del período 1 (31.7%) y la menor se observó en aquellos con D-TGA simple del período 2 (4.4%).

Respecto de la forma de transferir las arterias coronarias, en estos 20 años se utilizaron diferentes técnicas, principalmente, por preferencias de cada cirujano. Rudra et al,¹³ en un estudio de 25 años de experiencia, observó que el grupo en que se utilizó la técnica en U tuvo la menor tasa de oclusiones coronarias; nosotros no hemos investigado dirigidamente la permeabilidad coronaria, por lo que no pudimos hacer esa comparación; sin embargo no han habido eventos clínicos ni mortalidad alejada atribuibles a mala perfusión coronaria.

Las causas de muerte postoperatoria fueron principalmente la falla ventricular izquierda, que fueron de ocurrencia precoz, y aquellas de causa desconocida que ocurrieron en 5 pacientes; perturba no conocer o saber interpretar la causa de mortalidad, lo cual puede observarse en unidades de cuidados intensivos aún poco experimentadas en manejar pacientes de esta naturaleza. Es posible que esta sea la explicación ya que estos casos se concentraron en los primeros años de nuestra experiencia. Probablemente hubo un porcentaje importante de esos pacientes que fallecieron también por disfunción ventricular isquémica, aunque podría también explicarse por múltiples factores deri-



vados de menor experiencia del grupo.

Un 13% de los sobrevivientes a la cirugía requirió alguna re-intervención, lo cual es comparable a otras experiencias¹³. Tal como muestra la experiencia mundial, la mayoría de las re-intervenciones se realizaron sobre las arterias pulmonares, que al quedar por delante de la aorta luego de la maniobra de Lecompte, pueden quedar algo tensionadas. En este sentido, es un detalle técnico relevante realizar una adecuada movilización de las ramas pulmonares hasta ambos hilios, además de usar un parche de pericardio en pantalón bastante generoso, para también minimizar la incidencia de estenosis supraavicular pulmonar¹¹. Esta modalidad de reconstruir la arteria pulmonar fue adoptada desde el inicio en nuestro grupo, lo que puede explicar que no haya diferencias en ambos períodos en cuanto a frecuencia de re-intervenciones.

La supervivencia actuarial es similar a la reportada internacionalmente, destacando que la principal atrición se produce dentro del primer mes postoperatorio y luego la supervivencia se mantiene muy estable, al menos por los primeros 20 años en nuestra experiencia^{11,12,13}. Un paciente falleció alejadamente: si bien fue de causa respiratoria, correspondía a un paciente con secuelas neurológicas debidas a un paro cardíaco durante una re-intervención por complicaciones alejadas postoperatorias.

El estado funcional de nuestros pacientes se logró determinar solo en el 50,5% de la serie, lo que se explica porque una proporción importante de pacientes operados en nuestra Institución provienen de regiones a través del sistema Auge, implementado a partir de 2005. No fue factible contactar directamente a todos los pacientes, pero la información recabada a través de sus cardiólogos tratantes nos permitió tener una idea razonable de su estado clínico. Así mismo, podemos considerar que nuestro sistema de atención es relativamente “cerrado”, por cuanto si un paciente tiene alguna complicación relevante debería ser referido a nuestra institución. Este hecho también permite tener un razonable grado de certeza de que los pacientes con alguna complicación alejada mayor o necesidad de re-intervención no debieran escapar a nuestro

conocimiento. Complementariamente realizamos una revisión de pacientes adultos re-intervenidos por secuelas de switch arterial en el Instituto Nacional del Tórax (que es el centro de referencia nacional para adultos con cardiopatías congénitas), no encontrando pacientes re-intervenidos en ese Instituto que hubiesen sido previamente operados por nosotros.

Constituye aún un capítulo abierto conocer cuál será la evolución en el real largo plazo de estos pacientes, por cuanto estos sobrevivientes son aún adolescentes. Incluso en los grupos con experiencias más antiguas que la nuestra, los pacientes que han sobrevivido son aún adultos jóvenes¹³.

Finalmente, como se grafica en la Figura 5, en la medida que han transcurrido los años, y ha aumentado la experiencia acumulada en cuanto al número de casos, la mortalidad operatoria ha ido disminuyendo sostenidamente, alcanzando 2,6% en los últimos 5 años lo que corresponde a un sólo paciente fallecido en este último período.

Las limitaciones del presente trabajo corresponden a su carácter retrospectivo, por lo cual parte de la información puede ser incompleta o inexacta y esto también afecta la calidad del seguimiento. Otra limitación es que no hemos establecido un protocolo formal de seguimiento de potenciales complicaciones alejadas, como ser la presencia de oclusión de arterias coronarias, fenómenos isquémicos y el desarrollo de insuficiencia en la válvula neoaórtica o dilatación de la raíz de la neoaorta. Si bien nuestro sistema de atención debiera captar estos pacientes por las características antes mencionadas, no es posible tener certeza de su real prevalencia.

En conclusión, la mortalidad operatoria ha disminuido significativamente, siendo de 2,6% en los últimos 5 años. Se observó una tendencia a mayor mortalidad en ciertos patrones de anatomía coronaria. La mayoría de los pacientes no presenta limitaciones físicas, está libre de uso de medicamentos y realiza vida normal. La supervivencia alejada y libre de re-intervenciones es muy favorable hasta 20 años de seguimiento y comparable a lo reportado internacionalmente.



Referencias:

1. JATENE A, FONTES V, PAULISTA P, SOUZA L, NEGER F, GALANTIER M, et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:364-9.
2. SENNING A, SWEDEN S. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1959;45:966-80.
3. MUSTARD W. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1964;55:469-72.
4. KIRKLIN J, BLACKSTONE E, TCHERVENKOV CH, CASTANEDA A, AND THE CONGENITAL HEART SURGEONS SOCIETY. Clinical outcomes after the arterial switch operation for transposition. *Circulation* 1992;86:1501-15.
5. JONAS R. *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease*. Oxford University Press Inc, 2004; 1; 256-78.
6. LECOMPTE Y, ZANNINI L, HAZAN E, JARREAU M, BEX J, VIET-TU T, et al. Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:629-31.
7. RASHIND W, MILLER W. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966;196:173-4.
8. KEANE J, LOCK J, FYLER D. *NADAS' Pediatric Cardiology*. Editorial Saunders Elsevier. 2006; 2: 645-62.
9. BYRUM C, BOVE E, SONDEHEIMER H, KAVEY R, BLACKMAN M. Hemodynamic and electrophysiologic results of the Senning procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1986;58:138-42.
10. GILLETTE P, KUGLER J, GARSON A, GUTGESELL H, DUFF D, McNAMARA D. Mechanisms of cardiac arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1980;45:1225-30.
11. HUTTER P, KREB D, MANTEL S, HITCHCOCK J, MEIJBOOM E, BENNINK B. Twenty-five years' experience with the arterial switch operation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2002;124:790-7.
12. SARRIS G, CHATZIS A, GIANNOPOULOS N, KIRVASSILIS G, BERGGREN H, HAZEKAMP M, et al. The arterial switch operation in Europe for transposition of the great arteries: A multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2006; 132: 633-9.
13. RUDRA H, MAVROUDIS C, BACKER C, KAUSHAL S, RUSSELL H, STEWART R, et al. The arterial switch operation: 25-year experience with 258 patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1742-6.
14. DI DONATO R, FIJII A, JONAS R, CASTAÑEDA A. Age-dependent ventricular response to pressure overload. Considerations for the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 713-22.
15. NORWOOD W, DOBELL A, FREED M, KIRKLIN J, BLACKSTONE E, AND THE CONGENITAL HEART SURGEONS SOCIETY. Intermediate results of the arterial switch repair. A 20-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 854-63.
16. DE LEVAL M, Lessons from the arterial switch operation. *Lancet* 2001;357:1814
17. WERNOVSKY G, MAYER J, JONAS R, HANLEY F, BLACKSTONE E, KIRKLIN J, et al. Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 289-302.
18. MAYER J, SANDERS S, JONAS R, CASTAÑEDA A, WERNOVSKY G. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 1990;82: IV-139 – IV-145.



Investigación Básica

Niveles de elementos traza en tejidos cardiovasculares de pacientes sometidos a cirugía cardíaca en la región de Antofagasta, Chile

Domingo Román¹, Carlos Solar², Isabel Pizarro³.

¹Laboratorio de Química Bioinorgánica y Analítica Ambiental.
Departamento de Química. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad de Antofagasta – Chile
²Unidad de Cirugía Cardiovascular. Clínica Antofagasta – Chile

Recibido 21 de enero 2013 / Aceptado 25 noviembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 214 - 220

Introducción: La población de la Región de Antofagasta se encuentra expuesta a contaminación ambiental por metales pesados (MP). Los elementos traza (ET) podrían actuar con As como agonistas o antagonistas. El presente estudio detalla la determinación de las concentraciones totales (CT) de V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, As, Se y Boro en aurícula derecha (AD), arteria mamaria izquierda (AMI), vena safena (VS) y tejido adiposo (TA) de personas que padecen patologías cardiovasculares (CV) y han requerido cirugía cardíaca.

Métodos: Se analizaron AMI, VS, AUD, y TA en un grupo de 50 pacientes con cardiopatía coronaria de la Región de Antofagasta que han sido sometidos a cirugía cardíaca (grupo expuesto, E), y en un grupo de 20 pacientes control sometidos a cirugía cardíaca

en el mismo período en Santiago (grupo no expuesto, NE). Las determinaciones de ET y MP se realizaron mediante Técnicas Ópticas y Atómicas.

Resultados: En el grupo de pacientes E residentes en la Región de Antofagasta Boro presenta correlaciones interelementales significativas ($p=0,05$), que no se presentan o son escasas en el grupo NE. El rango de CT de B en AD fue de 24,721 - 932,032 $\mu\text{g/g}$, niveles muy superiores a los encontrados en el resto de los elementos en estudio. El rango de CT de B encontrada para AD fue de 25,205 - 56,873 $\mu\text{g/g}$.

Conclusión: Individualmente, el elemento más enriquecido en todos los tipos de tejidos del grupo E de la Región de Antofagasta es B, le siguen As y Mn. Cu está empobrecido en el grupo NE, en particular en AD y AMI.

Correspondencia:
Isabel Pizarro
E-mail: ipizarro@uantof.cl



Trace elements in cardiovascular tissues of patients undergoing cardiac surgery in a heavy metal contaminated area, the Antofagasta region (Chile)

The Antofagasta population is exposed to environmental contamination with heavy metals (HM). Trace elements (TE) might interact with As either as agonists or antagonists. The total concentrations of V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Se and B in the right atrium (RA), left internal mammary artery (LIMA), saphenous vein (SV) and adipose tissue (AT) from patients undergoing cardiac surgery are reported

Methods: LIMA, SV, RA and AT from 50 patients with myocardial infarction submitted to revascularization surgery in Antofagasta (exposed group, E) or Santiago (non exposed group NE, 20 patients) were analyzed. Optical and atomic techniques were used for analysis of HM and TE.

Results: Significant inter elemental correlations were observed for B in group E, ($p < 0.05$), which are not present in group NE. The RA concentration of B in group A ranged from 24.72 to 932.03 ug/g, substantially higher than concentration of the other elements under study. Corresponding concentrations of B in the NE group were 25.21 to 56.87 ug/g.

Conclusion: B was the most enriched element in the exposed group, followed by As and Mn. Cu content was significantly lower in RA and LIMA from patients in the non exposed group.

Key words: Environmental contamination, heavy metals, trace elements, cardiovascular tissues.

Introducción: En condiciones de vida saludable, varios metales y metaloides desempeñan roles o funciones bioquímicas inorgánicas esenciales para la vida de la especie humana^{1,2}. Esto caracteriza a los denominados elementos traza (ET) y establece una clara diferencia con los denominados metales pesados (MP), aunque estos últimos pueden también adoptar formas químicas biodisponibles. Los ET también presentan propiedades ecotóxicas y efectos adversos cuando los niveles de concentración natural se ven modificados o alterados³.

Poco se sabe aún sobre el exacto comportamiento bioquímico inorgánico esencial de los denominados ET a saber, Cd, Pb, As, Se, B y otros⁴. Sobre la base de revisiones epidemiológicas y experimentos con animales, los ET han sido clasificados en esenciales, no esenciales y

tóxicos. Sin embargo, la frontera entre los esenciales y tóxicos en ciertos casos es extraordinariamente sutil, ya que varios presentan ambos comportamientos⁵, dependiendo del nivel de concentración en el compartimento biológico del caso, de la concentración medioambiental en el nicho ecológico fuente de suministro del elemento y del patrimonio genético de la especie biológica.

Las relaciones interelementales son un hecho reconocido en el ámbito químico bioinorgánico⁶. As interactúa con otros elementos traza ambiental y biológicamente. Con Se y Zn la toxicidad inducida por As disminuye, mientras que con Pb y Cd la toxicidad puede verse incrementada; a su vez, As inhibe las enzimas que intervienen en la biosíntesis del grupo hemo causando porfiria⁷. En invertebrados As y Mo exaltan la toxicidad de Se. Sin embargo, se exal-



ta la toxicidad de As o Mo sólo a niveles relativamente altos de Se⁸.

A fines de 1975 se descubrió que Se era un elemento esencial irremplazable para los animales y seres humanos. Una década antes se había informado una notable correlación geográfica, en lugares donde el suelo tenía más Se la tasa de mortalidad por cáncer era menor. Por este y otros antecedentes similares, se considera que Se ejerce una importante protección contra agentes carcinogénicos⁹. Sin embargo, entre los micro-nutrientes metálicos esenciales para los humanos Se es el más tóxico debido a que su umbral de concentración entre la deficiencia, status normal y nivel tóxico es muy estrecho¹⁰. Experimentos en mamíferos han mostrado que Se (IV) puede ejercer un efecto protector contra la toxicidad de MP como Cd, Pb, Hg y As¹¹.

Estudios epidemiológicos han mostrado que bajos niveles de Se (IV) en la sangre pueden contribuir al incremento de las enfermedades neoplásicas y CV¹². Sin embargo, los mecanismos bioquímicos inorgánicos de esta acción protectora no han sido aún totalmente elucidados, y en el caso de las enfermedades CV son controversiales¹³. Un mecanismo viable podría ser el relacionado con la reducción de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la sangre¹⁴.

La población de la Región de Antofagasta se encuentra ambientalmente expuesta al riesgo de MP. Si bien es cierto que en la Región de Antofagasta el factor ambiental que más se asocia con cáncer es la ingestión y el contacto de As por vía oral y aérea, en el ámbito médico regional existe la fundada presunción que ello también se refleja en otras patologías como las enfermedades CV. En el caso del cáncer como en el de las patologías CV, los ET también podrían actuar cooperativamente con As como agonistas o antagonistas ambientales¹⁵ o por sí solos, convirtiéndose en un factor adverso importante en la calidad de vida de un número importante de personas. De la revisión bibliográfica, se ha podido inferir que los elementos más involucrados en la salud CV humana serían Ca, Mg, V, Mn, Cr, Ni, Co, Cu, Zn, As y Se, pero por razones geomédicas, B también ha sido incluido¹⁶. El presente estudio detalla la distribución de las concentraciones totales de los elementos antes mencionados en AD, AMI, VS y TA de personas que han presentado un infarto del miocardio y han requerido cirugía cardíaca.

Métodos: Muestras: En este estudio se analizaron 200 muestras correspondientes a AD, AMI, VS y TA en un grupo de 50 pacientes con cardiopatía coronaria de la Región de Antofagasta, todos residentes en la Región por a lo menos 5 años, (grupo expuesto, E) que fueron sometidos a cirugía cardíaca entre los años 2004 y 2005 en la Clínica Antofagasta. Como grupo control (no expuesto, NE) se estudiaron 80 muestras de 20 pacientes sometidos a cirugía del mismo tipo en este mismo período en el Hospital Clínico de la Pontificia de la Universidad Católica de Chile en Santiago, provenientes de la zona central y sur del país.

La preparación de las muestras se realizó en la "sala limpia" del laboratorio, equipada con una campana de flujo laminar (Labconco, Purifer clase II), utilizando dispositivos inertes de plástico y titanio, mortero de ágata y material quirúrgicos de acero inoxidable. Después de la eliminación de residuos, los tejidos fueron enjuagados con agua desionizada, separados como muestras unitarias y almacenados a -20 °C. Posteriormente, se determinó la CT¹⁷ de los elementos en estudio. Además, se realizó una encuesta a estos pacientes, en las cuales se consideraron factores relacionados con el trabajo desarrollado, hábitos, lugares de residencia y permanencia en la ciudad.

El protocolo para Seres Humanos donantes de muestras fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Antofagasta y Clínica Antofagasta

Determinación de CT de V, Mn, Cr, Ni, Co, Cu, As, Se y B: La mineralización de los tejidos CV se realizó por vía húmeda. Se pesaron entre 0,5-1,0 g de muestra en reactores de teflón, se adicionó 1 mL de agua desionizada Milli-Q, 10 mL de ácido nítrico, 500 μ L de ácido sulfúrico y 300 μ L de ácido perclórico de calidad Suprapur (Merck). Luego se llevó a un horno con un riguroso programa y control de temperatura externa entre 170 -180° C por 2 horas.

La CT de As y Se en las muestras se determinó por Generación de Hidruros, en la que se utiliza ácido clorhídrico de calidad suprapur, (Merck), Hidróxido de Sodio (Merck) y Borohidruro Sódico (Aldrich).

Las mediciones de As y Se se realizaron en un Espectrofotómetro de Absorción Atómica modelo GBC 909 acoplado a un Generador de Hidruros GBC HG-3000, equipado con una manta electrotermal modelo GBC EHG - 3000. Como fuente de excitación se utilizó una lámpara de cátodo hueco BDL (Photron).

Las CT de V, Cr, Co, Ni y Cu se determinaron por Es-



pectrometría de Absorción Atómica con Horno de Grafito (GFAAS) y las mediciones se llevaron a cabo en un Espectrofotómetro de Absorción Atómica modelo GBC 933A (Australia).

Las CT de Mn se determinaron por espectrometría de absorción atómica con llama y nebulización hidráulica de de alta presión (HHPN-FF-AAS).

La CT de B se determinó por Espectrometría de Emisión Atómica de Plasma Inductivamente Acoplado con Detección Óptica (ICP-OES) y las mediciones se llevaron a cabo en un equipo GBC Integra XL (Australia).

Estadística: El Análisis estadístico¹⁸ se realizó mediante el programa STATISTICA 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK); El nivel alpha para significación estadística se fijó en $p < 0,05$. Con el propósito de obtener información sobre las relaciones de similitud interelementales en un espacio multidimensional, se aplicó el análisis de Cluster¹⁸, considerado para medir la distancia entre las variables, el método de Ward aplicando el criterio de 1-Pearson r.

Las mediciones se validaron empleando Materiales de Referencia Certificados DORM-1, DORM-2, LUTS-1 y TORT-2 y mediante la recuperación de concentraciones adicionadas desde patrones primarios.

Resultados: La Tabla 1 muestra los niveles de V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, B, As y Se en AD, VS, AMI y TA de un grupo de pacientes de la Región de Antofagasta, sometidos a cirugía cardíaca entre los años 2004-2005. Las CT se complementan con una encuesta demográfica aplicada a los pacientes.

En el grupo E el promedio de edad fue de $70,9 \pm 6,5$ años. En ellos, B presentó correlaciones interelementales significativas ($p=0,05$), que no se presentaron o fueron muy escasas en el grupo NE. En el grupo E el rango de CT de B en AD fue de $24,721 - 932,032 \mu\text{g/g}$, niveles muy superiores a los encontrados en el resto de los elementos en estudio. La VSE presentó también contenidos altos de B ($54,759 - 1400,323 \mu\text{g/g}$). Niveles de MP inferiores y similares se encontraron para Mn y Cu en AD ($0,4191 - 8,317 \mu\text{g/g}$), TA ($0,3954 - 6,476 \mu\text{g/g}$) y AD ($0,0201 - 1,2678 \mu\text{g/g}$) y AMI ($0,061 - 1,172 \mu\text{g/g}$), respectivamente.

En el grupo NE el promedio de edad fue de $60,2 \pm 9,6$ años. El rango de CT de B encontrada en AD fue de $25,205 - 56,873 \mu\text{g/g}$ y en VS $23,25 - 56,67 \mu\text{g/g}$.

El orden decreciente de la carga de estos elementos en los

ELEMENTO	MATRIZ (N)	PROMEDIO	DE (±)	MIN - MAX	MEDIANA		
V	AD (50)	0,48	0,32	0,089 - 1,61	0,43		
	AMI (52)	0,55	0,33	0,11 - 2,21	0,50		
	VS (52)	0,78	0,63	0,24 - 3,31	0,56		
	TA (53)	0,36	0,40	0,057 - 1,09	0,30		
Cr	AD (48)	0,30	0,29	0,028 - 1,64	0,22		
	AMI (52)	0,40	0,32	0,021 - 1,31	0,34		
	VS (51)	0,44	0,33	0,043 - 1,36	0,35		
	TA (53)	0,37	0,26	0,057 - 1,09	0,30		
Mn	AD (50)	2,60	5,33	1,73	0,42 - 8,32	2,50	3,67
	AMI (52)	1,97	1,70	1,02	0,56 - 6,56	1,73	1,01
	VS (52)	4,75	4,04	4,18	1,43 - 23,0	3,76	2,50
	TA (53)	1,63	1,63	1,17	0,40 - 6,48	1,31	0,92
Co	AD (50)	0,45	0,43	0,030 - 2,24	0,37		
	AMI (50)	0,34	0,20	0,029 - 1,16	0,31		
	VS (51)	0,62	0,54	0,092 - 3,38	0,50		
	TA (53)	0,35	0,37	0,070 - 2,06	0,23		
Ni	AD (50)	0,24	0,18	0,039 - 1,02	0,20		
	AMI (51)	0,29	0,24	0,017 - 1,01	0,21		
	VS (52)	0,64	0,74	0,066 - 4,70	0,48		
	TA (53)	0,26	0,35	0,022 - 2,20	0,15		
Cu	AD (50)	0,31	5,49	0,28	0,020 - 1,29	0,20	3,79
	AMI (52)	0,16	1,99	0,19	0,006 - 1,17	0,12	0,97
	VS (52)	0,72	6,03	0,93	0,021 - 4,59	0,36	3,02
	TA (53)	0,093	1,97	0,11	0,007 - 0,49	0,044	0,75
B	AD (50)	270,9	92,13	205,6	24,7 - 932,0	239,1	63,63
	AMI (52)	128,5	24,32	90,0	25,3 - 594,7	105,0	33,00
	VS (52)	299,3	31,49	281,3	54,8 - 1400,3	204,7	37,63
	TA (53)	155,9	28,07	153,1	25,7 - 915,8	120,2	35,97
As	AD (53)	0,56	4,85	0,47	0,087 - 2,39	0,47	3,79
	AMI (53)	0,29	1,52	0,26	0,066 - 1,76	0,22	0,90
	VS (52)	0,61	2,97	0,40	0,22 - 2,16	0,47	2,13
	TA (54)	0,32	1,27	0,26	0,071 - 1,51	0,23	0,78
Se	AD (53)	0,60	1,88	0,47	0,091 - 2,49	0,49	1,44
	AMI (53)	0,33	0,72	0,20	0,075 - 1,28	0,28	0,44
	VS (51)	0,64	1,29	0,45	0,12 - 2,30	0,50	0,85
	TA (54)	0,33	0,57	0,24	0,094 - 1,17	0,24	0,31

Tabla 1. Carga de V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, B, As y Se en tejidos cardiovasculares de un grupo de pacientes Expuestos de la Región Antofagasta - Chile, sometidos a cirugía cardíaca entre los años 2004-2005. Concentraciones en $\mu\text{g/g}$ base seca. Se destaca en rojo pacientes sometidos a cirugía cardíaca entre los años 1995 -2000.

tejidos CV del grupo E, fue: $B > Mn > Se \approx As > V \approx Cr \approx Co > Cu \approx Ni$, en que los niveles de concentración de As, Se, Mn y Cu fueron más bajos que los medidos en trabajos anteriores en tejidos de pacientes operados entre 1995 - 2000, los cuales han sido destacados en rojo en las Tabla 1 y 2. En la Tabla 2 se muestran los resultados en los tejidos del grupo control.



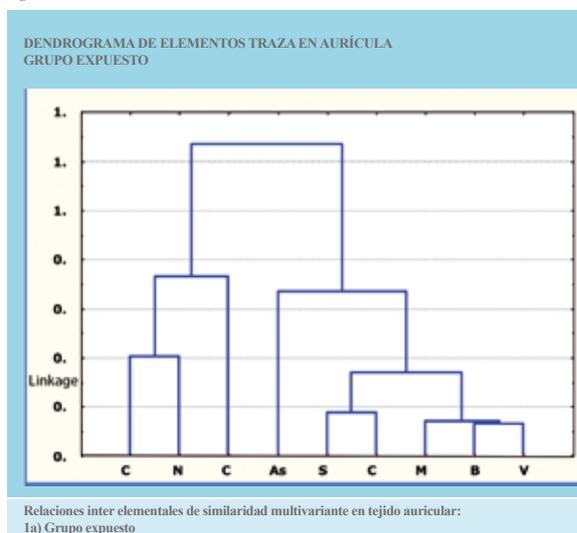
ELEMENTO	MATRIZ	PROMEDIO	DE (±)	MIN - MAX	MEDIANA		
V	AD	0,30	0,18	0,090 – 0,79	0,27		
	AMI	0,16	0,06	0,075 – 0,27	0,14		
	VS	0,35	0,11	0,22 – 0,57	0,31		
	TA	0,14	0,046	0,076 – 0,24	0,12		
Cr	AD	0,21	0,18	0,031 – 0,87	0,19		
	AMI	0,14	0,076	0,059 – 0,32	0,11		
	VS	0,42	0,25	0,14 – 0,91	0,35		
	TA	0,14	0,066	0,053 – 0,30	0,12		
Mn	AD	0,66	2,65	0,44	0,13 – 1,96	0,67	1,36
	AMI	0,34	1,54	0,10	0,16 – 0,65	0,32	0,77
	VS	1,12	5,26	0,36	0,57 – 2,21	1,05	4,90
	TA	0,22	1,26	0,078	0,086 – 0,34	0,23	1,11
Co	AD	0,34	0,31	0,067 – 1,49	0,25		
	AMI	0,14	0,047	0,085 – 0,24	0,13		
	VS	0,35	0,13	0,20 – 0,69	0,30		
	TA	0,14	0,071	0,067 – 0,30	0,12		
Ni	AD	0,12	0,065	0,025 – 0,24	0,097		
	AMI	0,15	0,071	0,010 – 0,26	0,16		
	VS	0,36	0,25	0,022 – 1,10	0,35		
	TA	0,14	0,083	0,016 – 0,37	0,13		
Cu	AD	0,093	3,83	0,076	0,010 – 0,29	0,080	2,88
	AMI	0,052	2,05	0,028	0,009 – 0,12	0,052	0,93
	VS	0,24	6,94	0,17	0,029 – 0,70	0,17	3,23
	TA	0,028	1,46	0,016	0,008 – 0,053	0,025	0,94
B	AD	24,1	8,25	25,2 – 56,9	30,0		
	AMI	10,3	2,38	5,45 – 13,6	10,7		
	VS	33,1	8,25	25,2 – 56,9	30,0		
	TA	9,22	2,89	3,75 – 14,7	8,24		
As	AD	0,32	2,56	0,17	0,12 – 0,72	0,31	1,62
	AMI	0,14	0,58	0,040	0,076 – 0,20	0,13	0,51
	VS	0,28	3,79	0,084	0,17 – 0,44	0,30	1,99
	TA	0,15	0,72	0,059	0,073 – 0,28	0,13	0,51
Se	AD	0,91	1,09	0,61	0,21 – 2,43	0,75	0,91
	AMI	0,31	0,41	0,14	0,16 – 0,75	0,26	0,43
	VS	0,79	1,84	0,56	0,26 – 2,10	0,62	1,15
	TA	0,42	0,31	0,33	0,14 – 1,27	0,29	0,27

Tabla 2. Carga de V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, B, As y Se en tejidos cardiovasculares de un grupo de 20 pacientes No Expuestos de Regiones del Centro y Sur de Chile, sometidos a cirugía cardíaca entre los años 2004-2005. Concentraciones en µg / g base seca. Se destaca en rojo pacientes sometidos a cirugía cardíaca entre los años 1995 - 2000.

Las relaciones inter elementales de similaridad multivariante en AD del grupo E y del grupo control NE se presentan en los Dendrogramas de la Figuras 1. En los pacientes E (Figura 1a) se observan dos grupos claramente diferenciados, existe una relación interelemental directa entre Cu – Ni, Se – Co, B – V. Mientras que Cr – As y Mn tienen un comportamiento independiente en el tejido.

En el grupo control NE (Figura 1b) se observa una relación interelemental directa entre Co – Cr, As – Mn y Ni – V. A diferencia del grupo E actúan independientemente B – Se y Cu.

Figura 1.



Relaciones inter elementales de similaridad multivariante en tejido auricular:
1a) Grupo expuesto

Figura 1b.

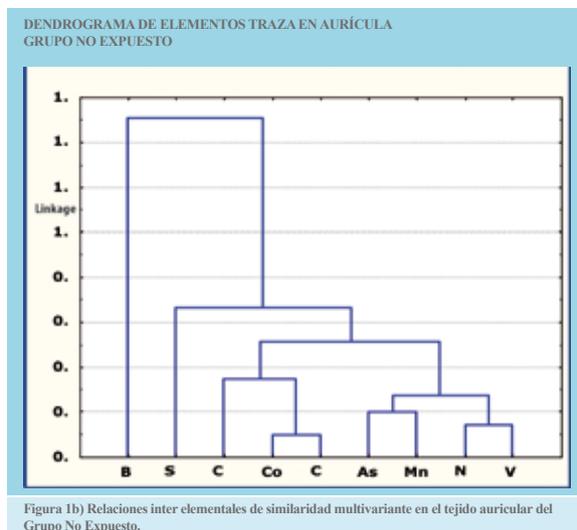


Figura 1b) Relaciones inter elementales de similaridad multivariante en el tejido auricular del Grupo No Expuesto.

Discusión: Los elementos V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, As y Se son considerados importantes para la salud cardiovascular. En este estudio, se incluyó entre los elementos investigados también a B, debido al enriquecimiento que este elemento presenta en las aguas del río Loa. Puede inferirse que los tejidos CV de pacientes de la Región de Antofagasta reflejan la huella digital de la fuente de agua de consumo humano, intervenida para bajar los niveles de As en plantas de abatimiento. Se considera que los factores demográficos son menos importantes que los factores transversales como calidad del agua, aire y alimentación. La metalogenia de la Región de Antofagasta que determina su gran actividad minera y la dureza de sus aguas



continentales, de origen predominantemente sub superficial, enriquecidas en B, As y otros metales, la convierten en un interesante caso de estudio en relación con cierto tipo de enfermedades de alta incidencia, como las patologías cardiovasculares. De acuerdo a nuestros resultados, la presencia de las altas concentraciones de ET y MP en los tejidos expuestos podría indicar que las poblaciones que consumen aguas muy duras presenten un alto riesgo de patologías cardiovasculares y cerebrovasculares.

Individualmente el elemento más enriquecido en todos los tipos de tejidos del grupo E de la Región de Antofagasta es B, le siguen As y Mn. Los ordenes de enriquecimiento por tejido del grupo de pacientes E fueron, AD: B >> Mn > Se ≡ As > V ≡ Co > Cu ≡ Cr > Ni; AMI: B >> Mn > V > Co > Cr > Se ≡ Ni ≡ As > Cu. En el grupo NE Cu está empobrecido, en particular en AD y AMI.

El notable enriquecimiento de los elementos en los tejidos CV del grupo expuesto, señala que estos tejidos son buenos bioindicadores de la exposición a ET y MP in-

volucrados en el riesgo cardiovascular. La aplicación de la técnica de cluster permitió demostrar que los agrupamientos interelementales son diferentes para un mismo tipo de tejido, tanto en el grupo de pacientes de la Región de Antofagasta E como en el grupo control NE, lo cual permite inferir que las interrelaciones elementales podría ser también diferentes. Estas relaciones pueden afectar de manera también diferente a la capacidad antioxidante de los tejidos, inhibiendo la superóxido dismutasa. La mayor carga de ET y MP en los tejidos del grupo expuesto favorecería el estrés oxidativo y la mineralización de los tejidos CV.

Agradecimientos: Se agradece el financiamiento de esta Investigación al Proyecto DI UA código S/F – 005 – 06 y Asistencia Técnica Universidad de Antofagasta – Chile. El aporte de los tejidos Cardiovasculares en estudio a Clínica Antofagasta - Chile y Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Referencias:

1. TAKÁCS S, TATAR A. Trace elements in the environment and in human organs. *Environmental Research*. 1987; 42: 312 – 20.
2. FRIEDEN E. New perspectives on the essential trace elements. *J. Chem. Educ.* 1985; 62: 917 – 23.
3. SELINUS O, ALLOWAY B, CENTENO JA, FINKELMAN RB, FUGER, SMEDLEY VP. *Essential of Medical Geology. Impacts of the Natural Environmental on Public Health*. USA, London Elsevier, 2005.
4. ROMÁN-SILVA DA, RIVERA L, MORALES T, ÁVILA J, CORTÉS P. Determination of trace elements in environmental and biological samples using improved sample introduction in flame atomic absorption spectrometry (HHPN – AAS; HHPN – FF- AAS). *Intern J Environ Anal Chem*. 2003; 83: 327 – 41.
5. NG JC. Environmental contamination of arsenic and its toxicological impact on humans. *Environ Chem*. 2005; 2:146 – 160.
6. ALTEKIN E, COKER C, SISMAN AR, ÖNVURAL B, KURALAY F, KIRIMILI Ö. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *J Trace Elem Med Biol*. 2005; 18: 235 – 42.



7. ANDREW A, BURGUESS JL, MEZA MM, DEMIDENKO E, WAUGH MG, HAMILTON JW, et al. Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals exposed to drinking water arsenic. *Environ Health Perspect.* 2006; 18: 1193 – 98.
8. TANGUY S, TOUFEKTSIAN MC, BESSE S, DUCROS V, DE LEIRIS J, BOUCHER F. Dietary selenium intake affects cardiac susceptibility to ischemia / reperfusion in male senescent rats. *Age and Ageing.* 2003; 32: 273 – 78.
9. STRAIN JJ. Trace elements and cardiovascular disease. In: Sandström B., Walter P., editors, *Role of trace elements for health promotion and disease prevention.* Nutr Dieta Basel Karger, 1998; 54: 127 – 140.
10. NSCHRAUZER G. Anticarcinogenic effects of selenium. *Cellular and Molecular. Life Sciences.* 2000; 57:1864 - 73.
11. TINGGI U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med.* 2008; 13:102-8.
12. SAXENA R, JAISWA LG. Selenium and its role in health and disease. *Kuwait Medical Journal.* 2007; 39: 10-18.
13. BARANDIER C, TANGUY S, PUCHEU S, BOUCHIER F, DE LEIRIS. J. Effect of antioxidant trace elements on the response of cardiac tissue to oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 874: 138 – 55.
14. ZACHARA B, SALAK A, KOTERSKA D, MANITIUS J, WASOWICZ W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J. Trace Elem. Med Biol.* 2004; 17:291- 99.
15. ROMÁN DA, PIZARRO I, RIVERA L, CÁMARA C, PALACIOS MA, GÓMEZ MM, et al. An approach to the arsenic status in cardiovascular tissues of patients with coronary heart disease. *Hum Exp Toxicol.* 2010; 30: 1150 – 64.
16. COUGHLIN J. Sources of human exposure. Overview of water supplies as sources of boron. *Biol Trace Element Res.* 1998; 66: 87-100.
17. SOLAR C, PIZARRO I, ROMAN D. Presencia de altos niveles de arsénico en tejidos cardiovasculares de pacientes de áreas contaminadas de Chile. *Revista Chilena de Cardiología.* 2012; 30: 221-27.
18. FORINA M, ARMANINO C, RAGGIO V. Clustering with dendrograms on interpretation variables. *Anal Chim Acta.* 2002; 454:13 - 19.



Reestenosis intra-stent, ¿un fenómeno benigno?

Gastón Dussailant

Laboratorio de Hemodinamia; Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico U. de Chile

Recibido el 29 de diciembre 2013 / Aceptado 30 de diciembre de 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 221 - 222

Desde los comienzos de la angioplastia coronaria, la reestenosis ha sido la complicación tardía más frecuente que cardiólogos e intervencionistas hemos enfrentado. Un significativo avance se obtuvo con el implante de los stents, al impedir la retracción crónica del vaso (y del lumen) que observábamos los meses siguientes a la dilatación con balón o la aterectomía. Por primera vez, con los stents, se logró reducir significativamente la reestenosis. Sin embargo, aprendimos que el implante stents se acompañaba de una intensa reacción proliferativa celular seguida del depósito de matriz extracelular intra-stent que constituye la hiperplasia neointimal. Este tejido puede determinar la reestenosis del vaso, incluso su oclusión. Factores relacionados a la ocurrencia de la reestenosis, además de la hiperplasia neointimal, entre otros, son también

el área luminal pequeña post implante, dada la pequeñez del vaso y/o la insuficiente expansión del stent, el mayor largo del stent implantado y la diabetes mellitus¹⁻².

Los stents liberadores de drogas antiproliferativas (DES) fueron la respuesta tecnológica para antagonizar el proceso biológico de la hiperplasia neointimal y reducir la reestenosis. Altamente efectivos en su propósito, los DES reducen en hasta un 75% las tasas de reestenosis en comparación a los stents no liberadores de drogas (BMS), y han reducido significativamente la reestenosis en la práctica clínica, pero desafortunadamente ésta no ha desaparecido.

La hiperplasia neointimal y la consecuente reestenosis fue vista como un fenómeno “benigno”, en el cual el lento crecimiento del tejido se asociaba a un curso

Correspondencia:

Dr. Gastón Dussailant N.
Laboratorio de Hemodinamia; Departamento Cardiovascular,
Hospital Clínico U. de Chile, Av. Santos Dumont 999,
Independencia, Santiago de Chile.
gdussailant@hcuch.cl



clínico estable. Como ya había sido señalado previamente³, Pérez y cols. con su artículo publicado en esta revista, vienen a recordarnos que con frecuencia el fenómeno de la reestenosis no es benigno y se asocia a la ocurrencia de un Síndrome Coronario Agudo, incluso un IAM con SDST⁴.

Numerosos son los mecanismos involucrados en la reestenosis de los stents^{2,5}. Interesantemente, en los últimos años se ha venido acumulando creciente evidencia que la hiperplasia neointimal intra-stent puede sufrir un proceso de neoateroesclerosis, con la aparición de células espumosas y posteriormente un centro necrótico, constituyendo lesiones “vulnerables” y susceptibles de complicaciones trombóticas, como placas de fibroateroma de cápsula fina (TCFA, por sus siglas en inglés)⁶. De esta forma, se ha establecido un vínculo potencial entre la hiperpla-

sia neointimal y la ocurrencia tardía de Síndromes Coronarios Agudos.

El fenómeno también ha sido observado en los stents farmacoactivos de primera generación. Estos si bien desarrollan una menor hiperplasia neointimal como consecuencia de la liberación de la droga antiproliferativa, serían más susceptibles a su ocurrencia y de aparición más precoz que en los stents no liberadores. En ambos tipos de stents, la neoateroesclerosis se va haciendo más frecuente con el tiempo⁷.

En conclusión, aunque menos frecuente que en un principio, la reestenosis intrastent no es un fenómeno benigno como inicialmente se pensaba y sería la responsable de al menos una parte significativa de los eventos isquémicos tardíos. Está aún por verse si los “scaffolds”, o stents reabsorbibles, estarán exentos de estas complicaciones en su evolución alejada.

Referencias:

- 1) DUSSAILLANT GR, MINTZ GS, PICHARD AD, KENT KM, SATLER LF, POPMA JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:720-4.
- 2) HOFFMANN R, MINTZ GS. Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 1739-49.
- 3) WALTERS DL, HARDING SA, WALSH CR, WONG P, POMERANTSEV E, JANG IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89:491-4.
- 4) PÉREZ L, DOMÍNGUEZ A, LECANNELIER E, VENEGAS R, VENEGAS A, CONSTANZO F, et al. Síndrome coronario agudo como manifestación clínica de la reestenosis intrastent. *Rev Chil Cardiol* 2013; 32: 181-186
- 5) FAROOQ V, GOGAS BD, SERRUYS PW. Restenosis: Delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 195-205.
- 6) RAMCHARITAR S, GARCÍA-GARCÍA HM, NAKAZAWA G, KUKREJA N, LIGTHART J, VIRMANI R, et al. Ultrasonic and pathological evidence of a neointimal plaque rupture in patients with bare metal stents. *Eurointervention* 2007; 3:290-291.
- 7) PARK SJ, KANG SJ, VIRMANI R, NAKANO M, UEDA Y. In-stent neoatherosclerosis: A final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2051-7.



Protección radiológica en cardiología intervencionista pediátrica. Avances y desafíos para Chile.

Carlos Ubeda^{1a}, Patricia Miranda², Eliseo Vaño^{3b} y Diego Nocetti^{1c}

¹ Departamento de Tecnología Médica, Centro de Estudios en Ciencias Radiológicas (CECRAD), laboratorio de Docimetría Personal (LABODOP), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Tarapacá.

² Departamento de Hemodinamia, Servicio Cardiovascular, Hospital Luis Calvo Mackenna.

³ Departamento de Radiología, Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

^a Tecnólogo Médico de Radiología con mención en Imagenología Física Médica. Magister en Biofísica Médica. Doctor en Ciencias Radiológicas

^b Licenciado en Física. Doctor en Ciencias Físicas. Especialista en Radiofísica hospitalaria.

^c Tecnólogo Médica con mención en Imagenología y radioterapia. Licenciado en Física Médica.

Recibido 24 de junio de 2013 / Aceptado 11 de octubre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 223 - 229

El objetivo de este artículo es mostrar los principales resultados alcanzados en Chile durante los últimos 5 años en procedimientos de cardiología intervencionista (CI) pediátrica y discutir acciones futuras para mejorar la seguridad radiológica en esta práctica médica.

Todos los sistemas de rayos X usados en procedimientos de CI pediátrica en Chile han sido caracterizados en términos de dosis y calidad de imagen. En conjunto con esto, se han medido las tasas de dosis de radiación dispersa a la posición de los ojos y tobillos de los médicos cardiólogos. En mayo de 2010, se celebró en Santiago de Chile, un taller organizado por la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) que fue el punto de partida para un programa piloto sobre dosimetría de pacientes y personal médico para América Latina y el

Caribe, con participantes de 11 países. En forma paralela, se realizó un curso piloto de formación en Protección Radiológica. Los primeros valores de dosis a pacientes pediátricos reportados en el marco del programa piloto realizado por la IAEA en América Latina y el Caribe, incluyó 70 procedimientos de Chile que posteriormente, fueron ampliados a una muestra de 544 procedimientos.

Para mantener y mejorar las prácticas aprendidas, pensamos que el primer y fundamental paso que se podría dar en Chile, sería revisar y actualizar la legislación que regula el uso de radiaciones ionizantes, donde se incorpore la implementación de programas de Garantía de Calidad y una formación en Protección Radiológica diferenciada de acuerdo a las necesidades del personal médico.

Correspondencia:

Carlos Ubeda

Departamento de Tecnología Médica, Centro de Estudios en Ciencias Radiológicas,
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Tarapacá

56.58.205144 and fax +56.58.205705

cubeda@uta.cl.



Radiation protection in pediatric interventional cardiology. Current status and challenges in Chile

Further actions to improve radiation safety in this medical practice are discussed. All the X-ray systems used in paediatric IC procedures in Chile have been characterized in terms of dose and image quality. In addition, dose rates of scattered radiation to the position of the eyes and ankles of cardiologists have been measured. In May 2010, in Santiago, Chile, a workshop organized by the International Atomic Energy Agency (IAEA) was the starting point for a pilot program on patient dosimetry and medical personnel for Latin America and the Caribbean, with participants from 11 countries. A pilot training course on Radiological Protection was

given as part of the program. The first dose values reported for paediatric patients under the pilot program conducted by the IAEA in Latin America and the Caribbean included 70 procedures in Chile later extending to a total of 544 procedures.

We think that a fundamental first step to improve IC radiation safety in Chile, would be to revise and update legislation on the use of ionizing radiation, including the implementation of quality assurance programs and training in radiation protection according to those involved in IC procedures

Keywords: Radiological Protection, Interventional Cardiology, Paediatrics.

Introducción:

Según el Comité Científico de las Naciones Unidas sobre el Efecto de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR)¹, las aplicaciones médicas representan actualmente la principal fuente de exposición artificial de la población mundial a las radiaciones ionizantes, en particular los procedimientos de tomografía computarizada y radiología intervencionista. El Consejo Nacional de Protección Radiológica de Estados Unidos (NCRP), ha determinado que la obtención de las imágenes médicas supone casi la mitad de la exposición total a la radiación ionizante en ese país. Así mismo, dentro de los procedimientos intervencionistas, la cardiología intervencionista (CI) representa el mayor porcentaje de la irradiación médica². En general, se sabe que los procedimientos de CI suponen un enorme beneficio clínico pero también un riesgo radiológico significativo para los pacientes, dadas las elevadas dosis de radiación que se pueden recibir en ciertos procedimientos³⁻⁶. En el caso de la pediatría, el incremento en su frecuencia y la alta radiosensibilidad de los pacientes requiere especial atención, ya que estos pacientes tienen

muchos años para manifestar los efectos negativos de las radiaciones ionizantes^{1-7,8}.

Desde la perspectiva laboral, la CI se considera como una práctica médica de alto riesgo radiológico ocupacional, debido a que los médicos y otros profesionales implicados en los procedimientos pueden estar expuestos a elevados niveles de radiación dispersa, generada por el paciente. En el caso de los procedimientos de CI pediátricos, el cardiólogo debe permanecer a corta distancia del paciente y los tiempos de exposición pueden ser muy largos, especialmente los procedimientos intervencionales complejos. Así, el riesgo de efectos dañinos en los ojos (opacidades y cataratas radioinducidas^{3,9}) y en algunas ocasiones en las manos de los cardiólogos, puede ser significativo. Z. Haskal, en 2004, presentó los primeros resultados de cataratas inducidas por radiación en el 8% de entre 59 radiólogos intervencionistas asistentes a una reunión científica en Nueva York⁹. Dos estudios posteriores promovidos por la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) han mostrado una mayor prevalencia de cambios en el cristalino en cardiólogos y personal de enfermería que trabajan en salas de cateterismo



cardíaco sin la adecuada utilización de los dispositivos de protección¹⁰⁻¹¹.

Según los datos de la IAEA para América Latina y el Caribe, los procedimientos de CI pediátricos son realizados por médicos especialistas en cardiología pediátrica, que en algunos casos no tienen un entrenamiento específico en radiología y protección radiológica¹². La IAEA, consciente de esta situación en las regiones de América Latina y el Caribe, ha implementado dos proyectos de cooperación técnica, titulados “Protección radiológica de los pacientes en las exposiciones médicas” (TSA3), RLA/9/057¹³ y “Garantizar la protección radiológica de los pacientes durante las exposiciones médicas” (TSA3), RLA/9/067¹⁴. En ambos proyectos, Chile ha liderado el estudio en los campos de la dosimetría y protección radiológica para los pacientes pediátricos y personal médico que participa en los procedimientos de CI, razón por la cual está siendo considerado como un modelo para extender su experiencia a otros países.

El objetivo del presente artículo es mostrar los principales avances logrados en Chile durante los últimos 5 años y presentar nuevas acciones para mejorar la seguridad radiológica en esta importante práctica médica.

Desarrollo

1.- Caracterización de los sistemas de rayos X

Desde el año 2008, se ha venido evaluando en términos de dosis de radiación y calidad de imagen, la totalidad de los sistemas de rayos X (angiógrafos) utilizados en Chile para procedimientos de CI pediátricos y, en particular, el servicio cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna. Esta metodología denominada “caracterización”, ha sido desarrollada tomando como referencia los programas de investigación europeos DIMOND y SENTINEL¹⁵ y adaptándolos a nuestro país. Durante la caracterización se han utilizado láminas de polimetil metacrilato, un detector de radiación (Unfors Xi, modelo 8201010-A) y un objeto de prueba (Leeds TOR 18-FG) (Figura 1). Los principales resultados alcanzados en términos de tasas de dosis a la entrada de los pacientes (simulados con polimetil metacrilato) han sido desde 0,15 $\mu\text{Gy imagen}^{-1}$ hasta 323,2 $\mu\text{Gy imagen}^{-1}$. En cuanto a la calidad de imagen, se evaluó la resolución a bajo y alto contraste y se establecieron parámetros numéricos denominados figuras de mérito que relacionan la dosis de radiación necesaria para lograr cierta calidad de imagen¹⁶⁻¹⁸.

2.- Dosimetría a los operadores (Cardiólogos)

Simultáneamente a las medidas de los parámetros de dosis de radiación y calidad de imagen de los pacientes, también hemos evaluado los niveles de dosis de radiación dispersa a los que son expuestos los cardiólogos durante los procedimientos pediátricos. Para ello, se ha utilizado la misma configuración experimental descrita agregando detectores para cuantificar la dosis de radiación dispersa (Educational Direct Dosimeter (EDD), modelo 8131010-C) en la posición (cristalino y tobillo) y distancia usual del cardiólogo durante su trabajo. Las mediciones siempre fueron realizadas en las condiciones de máximo riesgo radiológico para los operadores, es decir, sin la utilización de los dispositivos de protección (mamparas de plomo suspendidas del techo y cortinas plomadas bajo la mesa). Las dosis reales recibidas por los operadores pueden ser fácilmente estimadas a partir de estos valores, reduciéndolas en un factor entre 10 y 20 dependiendo del uso real que se haga de los dispositivos de protección. Con objeto de estimar las dosis de radiación dispersa que alcanzarían la posición típica del cristalino del médico cardiólogo, el detector fue posicionado a 0,77 m del isocentro y 1,70 m desde el suelo. Los valores de dosis de radiación dispersa fluctuaron entre 21-210 μSv por procedimiento; además, se concluyó que cuando se incrementa el espesor del polimetil metacrilato de 4 a 20 cm, el nivel de radiación dispersa aumenta en un factor 30. Otro elemento de gran importancia, fue la relación experimental encontrada entre la dosis a la entrada del polimetil metacrilato (que simula el paciente) y la dosis de radiación dispersa en la posición del cristalino del cardiólogo, siendo este valor de 1/1000¹⁹. También se evaluó la dosis de radiación dispersa en el tobillo del operador, siempre considerando las condiciones de máximo riesgo radiológico comparándolas con las medidas en el cristalino. Se emplearon dos dosímetros EDD, el primero en la posición del cristalino y el segundo en la posición típica del tobillo del operador (Figura 1). Las tasas de dosis de radiación dispersa medidas fueron de 0,8 hasta 12,9 mSv h^{-1} en la posición del cristalino y de 1,5 hasta 24,0 mSv h^{-1} en el tobillo²⁰.

3.- Formación en Protección Radiológica

Durante el mes de mayo del año 2010 se realizó un taller organizado por la IAEA en el Hospital Luis Calvo Mackenna, en Santiago de Chile¹². Esta actividad fue el punto de partida para un programa piloto sobre dosimetría de pacientes y personal médico en cardiología pediátrica,

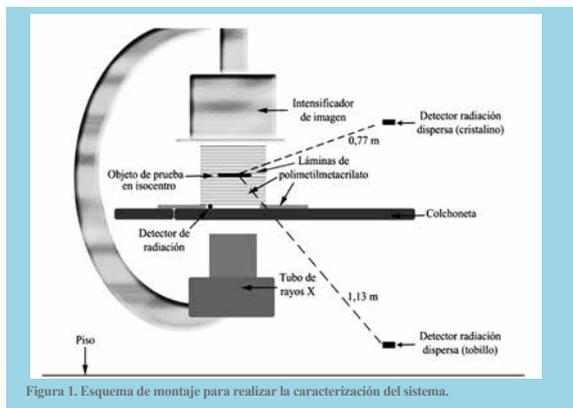


Figura 1. Esquema de montaje para realizar la caracterización del sistema.

para América Latina y el Caribe. El taller contó con la presencia de cardiólogos pediátricos de 11 países y participaron también enfermeras y tecnólogos médicos de nuestro país. En forma paralela, se realizó un curso piloto de formación en protección radiológica el cual abarcó las siguientes cinco áreas temáticas: (1) Elementos básicos de rayos X y sistema de imagen utilizado en cardiología pediátrica, (2) Efectos biológicos de las radiaciones, (3) Protección de los pacientes, (4) Protección del personal, y (5) Estrategias de optimización. El curso piloto se dividió en clases teóricas, prácticas de laboratorio (demostraciones en la sala de cateterismo en el Hospital Luis Calvo Mackenna) y grupos de discusión. Los cursos fueron desarrollados por físicos médicos con experiencia en sistemas de rayos X dedicados a la CI pediátrica y cardiólogos intervencionistas, incluyendo un cardiólogo pediátrico que promovió y organizó el taller.

Para ayudar a definir el contenido del curso y sus objetivos educativos específicos se tuvieron en cuenta las siguientes referencias y guías: (1) Publicación de la Organización mundial de la salud sobre “Eficacia Seguridad y Radiación en Radiología Intervencionista” y especialmente el capítulo sobre Educación y Formación²¹, (2) Guía de la Comisión Europea 116 sobre formación en Protección Radiológica²², (3) ICRP 85 y la publicación ICRP113²³⁻²⁴ y (4) Material de entrenamiento del IAEA sobre cardiología intervencionista²⁵.

El curso se llevó a cabo durante dos días y medio con un total de diecisiete horas de clase. Las demostraciones prácticas incluyeron las principales consideraciones y variables que determinan la dosis de los pacientes y personal médico tales como: modos de operación, espesores de paciente, proyecciones del arco-C; campos de visión, colimación; distancia tubo de rayos X, etc.

4- Dosimetría a los Pacientes

Los primeros valores de dosis a pacientes pediátricos reportados en el marco de un programa piloto realizado por la IAEA en América Latina y el Caribe, incluyó inicialmente 70 procedimientos de Chile. En él los pacientes fueron categorizados según sus edades en cuatro grupos: <1 año, 1-<5 años, 5-<10 años, 10-<16 años¹². El estudio piloto de dosimetría a pacientes en Chile se continuó durante los siguientes años en el servicio cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna, responsable de aproximadamente la mitad de todos los procedimientos CI pediátricos nacionales. Durante el estudio se registraron para cada procedimiento diferentes variables del paciente (Ej. edad, género, peso, etc) y dos magnitudes dosimétricas (producto dosis-área, y la dosis acumulada en el punto de referencia a la entrada del paciente). En este trabajo se categorizó a 544 pacientes pediátricos²⁶. Los principales resultados de ambos trabajos son mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de las medianas para el producto dosis área.

Grupos etarios (años)	Vaño y col. (2010) ¹² (Gy cm ²)	Ubeda y col. (2012) ²⁶ (Gy cm ²)
<1	3,6	0,9
1 - <5	8,8	1,5
5 - <10	15	2,1
10-<15	23	5,0

Discusión

El IAEA busca, a través de sus proyectos de cooperación técnica, la colaboración entre los países con el fin de promover el uso de las diversas técnicas relacionadas con las radiaciones. Una vez concluidos estos proyectos, cada país debe incorporar dentro de su normal funcionamiento, las herramientas que permitan mantener y mejorar las prácticas aprendidas. En este sentido, pensamos que el primer y fundamental paso que se podría dar en Chile, sería revisar y actualizar la legislación que regula el uso de radiaciones ionizantes en el ámbito médico, situación planteada por parte del equipo de investigación ya desde el año 2007²⁷. Los resultados de los trabajos realizados como parte de los proyectos RLA/9/057¹³ y RLA/9/067¹⁴ en el ámbito de la cardiología pediátrica pueden apoyar esta iniciativa de modernización de la normativa vigente^{12,16-20,26,27}. Dentro de las actualizaciones más urgentes,



la implementación de los programas de Garantía de Calidad resulta fundamental¹⁶.

Un primer elemento a considerar dentro de este programa, podría ser la caracterización de los sistemas de rayos X en términos de dosis y calidad de las imágenes. Su realización proporciona un amplio abanico de información útil al personal médico y en particular al cardiólogo intervencionista para utilizar mejor las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de sus angiográficos, permitiéndole seleccionar los protocolos y modos de operación más adecuados según el tipo de paciente y el propósito del examen. Otros aspectos relevantes dentro de este programa podrían ser la monitorización continuada de las dosis de radiación que reciben tanto los pacientes como el personal médico. Un ejemplo de estos beneficios se ven en la reducción de los valores de dosis a pacientes alcanzados por el hospital Luis Calvo Mackenna, los cuales representan a la fecha los menores valores publicados a nivel mundial²⁶, después de implementar por varios años un programa de Garantía de Calidad (Tabla 1). En cuanto al personal médico, recientemente la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) recomendó como nuevo límite de dosis ocupacional al cristalino el valor de 20 mSv/año²⁸. Esta recomendación ya se está incorporando en las nuevas normativas de protección radiológica de varios países, aunque en muchos de ellos siga todavía vigente el antiguo valor de 150 mSv/año, como es el caso de Estados Unidos². En nuestro país, según el Reglamento N°3 de protección radiológica para instalaciones radiactivas, se establece el valor de 300 mSv/año como límite de dosis ocupacional para el cristalino²⁹.

Por otra parte, sabemos que la protección radiológica al paciente redundará en la protección del personal médico en la sala de cateterismo: por tanto, el uso adecuado de las medidas de protección radiológica resulta vital, pero en ocasiones aun cuando éstas se encuentran disponibles, los

medios de protección son empleados inapropiadamente o no utilizados, lo cual se puede deberse a una deficiente formación en protección radiológica. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud y la ICRP han publicado recomendaciones detalladas sobre los diferentes niveles de formación (básico, intermedio o avanzado) en protección radiológica, de acuerdo a las necesidades y tipo de personal (médicos, radiólogos, enfermeras, ingenieros, tecnólogos, etc) que participan en los procedimientos²¹. La ICRP en el año 2000²³ ya propuso realizar un segundo nivel específico de formación en protección radiológica para los médicos intervencionistas adicional al curso básico que la mayoría de los países tienen implantado. En Europa, la directiva de exposiciones médicas promueve un curso de protección radiológica específico para médicos intervencionista de 20 a 30 horas, existiendo adicionalmente un material de entrenamiento multimedia específico en radiología intervencionista, denominado MARTIR²⁵⁻³⁰. En nuestro país, una formación de este nivel es una tarea pendiente, se requiere una mayor conciencia respecto de los riesgos a los que se expone tanto el personal médico como el paciente y poner en marcha las medidas pertinentes para minimizarlos. Por lo anterior, sería recomendable implementar un curso de protección radiológica específico para los profesionales del área intervencionista.

Agradecimiento:

El presente trabajo se ha llevado a cabo como parte del proyecto de cooperación técnica "Garantizar la protección radiológica de los pacientes durante las exposiciones médicas" (TSA3), RLA/9/067 de la Agencia Internacional de Energía Atómica. Uno de los investigadores (Ubada C) agradece el apoyo de la Dirección de Investigación de la Universidad de Tarapacá, a través del proyecto de investigación UTA Mayor N° 7720-12.



Referencias:

1. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON EFFECTS OF ATOMIC RADIATIONS. Source and effects of ionizing radiation. New York: United Nations. UNSCEAR 2008.
2. NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States. NCRP Report No. 160-2009.
3. VANO E, ARRANZ L, SASTRE JM, MORO C, LEDO A, GARATE MT AND MINGUEZ I. Dosimetric and radiation protection considerations based on some cases of patient skin injuries in interventional cardiology. *Br J Radiol* 1998; 71: 510-516.
4. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Avoidance of serious x-ray-induced skin injuries to patients during fluoroscopically-guided procedures. Statement 9 Sept. Rockville, MD, USA. FDA 1994.
5. FLETCHER DW, MILLER DL, BALTER S AND TAYLOR MA. Comparison of four techniques to estimate radiation dose to skin during angiographic and interventional radiology procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 391-397.
6. EUROPEAN COMMUNITY. Council Directive 97/43/Euratom of 30 June on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom. *Off J Eur Commun L* 1997; 180: 22-27.
7. BACHER K, BOGAERT E, LAPERE R, DE WOLF D AND THIERENS H. Patient-specific dose and radiation risk estimation in pediatric cardiac catheterization. *Circ* 2005; 111: 83-9.
8. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. The Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 2007; 37: 1-332.
9. HASKAL ZJ. Interventional radiology carries occupational risk for cataracts. *RSNA News* 2004; 14:5-6. Disponible en: <http://www.barrieronline.com/info/RSNAreprint.pdf> (consultado el 20 de Junio del 2013).
10. VANO E, KLEIMAN, N.J., DURAN, A, REHANI MM, ECHEVERRI D AND CABRERA M. Radiation cataract risk in interventional Cardiology personnel. *Radiat Res* 2010; 174: 490-495.
11. CIRAJ-BJELAC O, REHANI MM, SIM KH, LIEW HB, VANO E, KLEIMANN J. Risk for radiation induced cataract for 643 staff in interventional cardiology: Is there reason for concern? *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 826-834.
12. VANO E, UBEDA C, MIRANDA P, LEYTON F, DURÁN A, NADER A. Radiation protection in pediatric interventional cardiology: An IAEA PILOT program in Latin America. *Health Phys* 2011; 101: 233-7
13. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Ann IAEA 2007. Disponible en: <http://www.iaea.org/Publications/Reports/Anrep2007/index.html> (consultado el 20 de Junio del 2013).
14. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Ann IAEA 2009. Disponible en: <http://tc.iaea.org/tcweb/regional/sites/latinamerica/lists/regionalprojects/> (consultado el 20 de Junio del 2013).
15. MEASURES FOR OPTIMISING RADIOLOGICAL INFORMATION AND DOSE IN DIGITAL IMAGING AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY (DIMOND). European Commission. Fifth Framework Programme. Programme Acronym: FP5-EAECTP C. Project Reference: FIGM-2000-00061. Project Acronym: DIMOND III. 1998-2002. Disponible en: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp5-euratom/docs/fp5-euratom_dimondiii_project_en.pdf (consultado el 20 de Junio del 2013).
16. VANO E, UBEDA C, LEYTON F AND MIRANDA P. Radiation dose and image quality for paediatric interventional cardiology. *Phys Med Biol* 2008; 53: 4049-4062.
17. VANO E, UBEDA C, MARTINEZ LC, LEYTON F, MIRANDA P. Paediatric interventional cardiology: flat



- detector versus image intensifier using a test object. *Phys Med Biol* 2010; 55: 7287-7297.
18. UBEDA C, VANO E, MIRANDA P, LEYTON F, MARTINEZ LC AND OYARZUN C. Radiation dose and image quality for paediatric interventional cardiology systems. A national survey in Chile. *Radiat Prot Dosim* 2011; 147: 429-438.
 19. VANO E, UBEDA C, LEYTON L, MIRANDA P AND GONZALEZ L. Staff radiation doses in interventional cardiology: correlation with patient exposure. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 409-13.
 20. UBEDA C, VANO E, GONZALEZ L, MIRANDA P, VALENZUELA E, LEYTON F AND OYARZUN C. Scatter and staff dose levels in paediatric interventional cardiology. A multicentre study. *Radiat Prot Dosim* 2010; 140: 67-74.
 21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Efficacy and Radiation Safety in Interventional Radiology. WHO 2000, Geneva.
 22. EUROPEAN COMMISSION (EC). Guidelines on education, training in radiation protection for medical exposures. Radiation Protection 116. Directorate General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection. Luxembourg, 2000. Disponible en: http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/doc/publication/116.pdf (consultado el 20 de Junio del 2013).
 23. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Avoidance of radiation injuries from medical interventional procedures. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 85. Ann ICRP 30 (2) 2000.
 24. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Education and Training in Radiological Protection for Diagnostic and Interventional Procedures. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 113. Ann ICRP 39(5) 2009.
 25. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Training Material for Diagnostic and Interventional Radiology. IAEA. Disponible en: <http://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/AdditionalResources/Training/training-material-es/Radiology-es.htm> (consultado el 20 de Junio del 2013).
 26. UBEDA C, VANO E, MIRANDA P AND LEYTON F. Pilot program on patient dosimetry in pediatric interventional cardiology in Chile. *Med Phys* 2012; 39(5): 2424-2430.
 27. UBEDA C, LEYTON F, GALAZ S, OYARZUN C, INSULZA A. Quality Assurance and Radiation Protection in Medical Exposures in Europe. A Role Model. *Rev Chil Radiol* 2007; 13: 208-212.
 28. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Statement on Tissue Reactions. ICRP ref. 4825-3093-1464 (2011).
 29. MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA DE CHILE. Reglamento de protección radiológica de instalaciones radiactivas. Decreto Supremo n°3 1985.
 30. EUROPEAN COMMISSION: MARTIR (Multimedia and Audiovisual Radiation Protection Training in Interventional Radiology), CD-ROM. Luxembourg, 2002. Disponible en: http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/publications_en.htm (go to publication 119). (consultado el 20 de Junio del 2013).



Imágenes en Cardiología

Ecocardiografía en el diagnóstico de doble orificio valvular mitral

Luis Carvajal, Marcela Alburquenque, Patricia Álvarez.

Hospital de Niños Roberto del Río. Servicio de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Universidad de Chile.

Recibido 3 de julio 2013 / Aceptado 15 de diciembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 230 - 232

El doble orificio valvular mitral es una rara malformación congénita que se puede asociar con otras cardiopatías y comprometer el funcionamiento de la válvula. Se requiere de una detallada evaluación ecocardiográfica de la válvula mitral y del aparato subvalvular para poder establecer el diagnóstico.

Con el ecocardiograma doppler color transtorácico se evidencia en la vista parasternal eje corto los dos orificios de la válvula mitral y la presencia de al menos cuatro músculos papilares (figuras 1 y 2). En la vista paraesternal eje largo se evidencia insuficiencia valvular mitral leve (figura 3).

Correspondencia:

Dr. Luis Fernando Carvajal
Hospital de niños Roberto del Río - Servicio de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Av Profesor Zañartu 1085, Santiago, Región Metropolitana, Chile
lfkalil@gmail.com

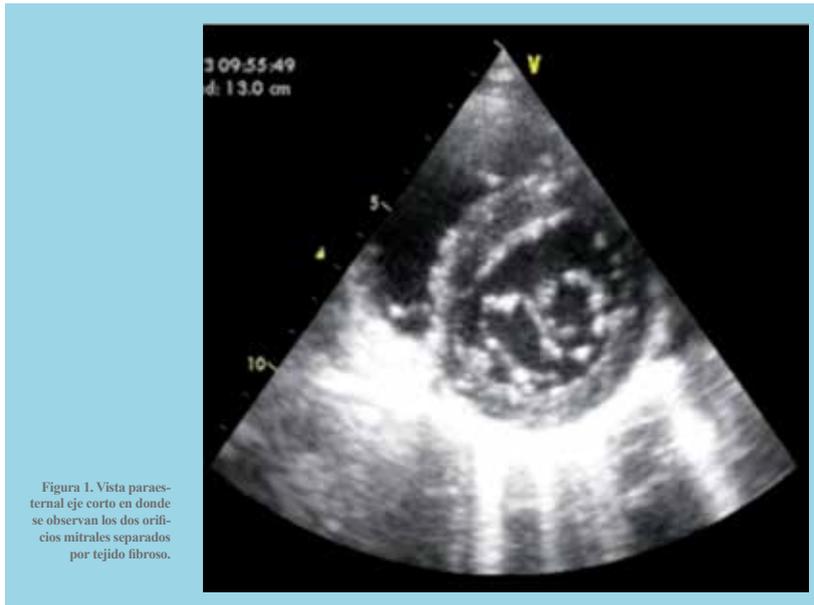


Figura 1. Vista paraesternal eje corto en donde se observan los dos orificios mitrales separados por tejido fibroso.



Figura 2. Vista paraesternal eje corto en donde se evidencian cuatro músculos papilares.



Figura 3. Vista paraesternal eje largo en donde se evidencia insuficiencia mitral leve.



Referencias:

1. ZALZSTEIN E, HAMILTON R, ZUCKER N, LEVITAS A, GROSS G. Presentation, natural history, and outcome in children and adolescents with double orifice mitral valve. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 1067–1069.
2. WOJCIK A, KLISIEWICZ A, SZYMAŃSKIP, ZAŃSKI J, HOFFMAN P. Double-orifice mitral valve - echocardiographic findings. *Kardiol Pol* 2011; 69: 139–143.
3. WESTENDORP I, DE BRUIN-BON H, HRUDOVA J. Double orifice mitral valve: a coincidental finding. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 463-464.
4. VAN BUUREN F, FABER L, BOGUNOVIC N. Double-orifice mitral valve with normal function: an echocardiography and MRI study of a rare finding. *Eur Heart J*. 2011 Jan; 32: 137.
5. TROWITZSCH E, BANO-RODRIGO A, BURGER B, COLAN S, SANDERS S. Two-dimensional echocardiographic findings in double orifice mitral valve. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 383–387.



Casos clínicos

Síndrome de Sengers: comunicación de dos casos en Chile.

Nathan Pulido¹, Julio Rivera², Marta Arriaza³, Miguel Saavedra⁴, Gustavo Ríos⁵.

1) Unidad de cuidados intensivos pediátricos y cardiología infantil; Hospital Dr. Gustavo Fricke; Viña del Mar.

2) Universidad de Valparaíso.

3) Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

4) Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

5) Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. Docente Universidad de Valparaíso.

Recibido 24 de abril 2013 / Aceptado 17 de diciembre 2013

Rev Chil Cardiol 2013; 32: 233 - 239

Resumen: El Síndrome de Sengers es una enfermedad mitocondrial autosómica recesiva, producida por mutación del gen de la Acil-Glicerol Kinasa (AGK), recientemente descubierto. Se caracteriza por cataratas congénitas bilaterales, miocardiopatía hipertrófica y acidosis láctica. Puede tener miopatía esquelética leve, intolerancia al ejercicio y desarrollo mental normal. Los pacientes fallecen tempranamente debido a falla cardíaca.

Dada la alta letalidad, lo infrecuente de este síndrome y la presencia de un diagnóstico confirmado, se presenta el caso clínico de 2 hermanos chilenos, fallecidos por la

enfermedad, que se presentaron con el cuadro característico de cataratas congénitas bilaterales, miocardiopatía hipertrófica y acidosis láctica. El mayor, se operó las cataratas a los 4 meses de edad y falleció a la edad de 13 meses debido a falla cardíaca severa refractaria y falla orgánica múltiple, descompensado por una infección respiratoria. El menor se diagnosticó a los 3 meses de edad y se le confirmó la mutación del gen de AGK en Alemania. Se decidió no operarlo de las cataratas dado el mal pronóstico vital. Presentó progresión de la miocardiopatía hipertrófica y falleció súbitamente a los 8 meses de edad.

Correspondencia:

Dr. Nathan Pulido

Unidad de cuidados intensivos pediátricos y cardiología infantil;
Hospital Dr. Gustavo Fricke; Viña del Mar.

nathanpulido@gmail.com



Sengers Syndrome: report of two cases in Chile.

Senger's Syndrome is a recessive autosomal mitochondrial disease due to a recently discovered mutation of the Acyl-Glycerol Kinase (AGK) gen.,. It is characterized by congenital bilateral cataracts, progressive hypertrophic cardiomyopathy and lactic acidosis. It may present skeletal myopathy, exercise intolerance and usually normal mental development. Patients die early in life due to heart failure.

The clinical cases of two brothers with a confirmed diagnosis of Senger's syndrome are reported. The older brother was operated on for cataracts at

the age of 4 months and he died when he was 13 months old due to severe refractory heart failure and multi-organ failure, decompensated by a respiratory infection. The younger brother was diagnosed at 3 month of age and the AGK gene mutation was confirmed in Germany. Cataracts were not operated on due to the the patient's extremely poor prognosis. He had progressive hypertrophic cardiomyopathy and died suddenly at 8 month of age.

Key Words: Sengers Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy, Acyl-Glycerol-Kinase, Mitochondrial Disease, Congenital Cataract, Lactic Acidosis.

Introducción:

El Síndrome de Sengers, descrito en 1975, se caracteriza por cataratas congénitas bilaterales, miocardiopatía hipertrofica progresiva y acidosis láctica desencadenada por el esfuerzo físico. Generalmente tiene desarrollo mental normal. Puede presentarse en una forma neonatal severa con muerte temprana y una forma tardía con sobrevida hasta la cuarta década. Se caracteriza por alteraciones de las mitocondrias, con depósito citoplasmático de lípidos y glicerol en músculo cardíaco y esquelético. Es muy infrecuente, con alrededor de 40 casos descritos, principalmente en Europa¹⁻⁹.

Es una Enfermedad Mitocondrial debida a una mutación del gen de la Acil-Glicerol Kinasa (AGK), con herencia autosómica recesiva, recientemente descubierto (2012)¹⁰. Presenta el caso clínico de 2 hermanos chilenos fallecidos por Síndrome de Sengers, en los cuales se pudo confirmar el diagnóstico, mediante la identificación de la mutación del gen de la AGK.

Casos Clínicos:

Se trata de 2 hermanos que se presentaron simultáneamente, al sufrir una infección respiratoria durante el invierno de 2012.

Caso Clínico 1.

Recién nacido de término, con peso adecuado (3080 Gr) para la edad gestacional (39 semanas). Nació con

Apgar 9-9 por cesárea electiva y su madre tenía Púrpura Trombocitopénico Idiopático (PTI). Los padres no eran consanguíneos. El recién nacido presentó Síndrome de Dificultad Respiratoria, Neumonía y Sepsis de origen ocular. Se planteó posible cardiopatía congénita por cardiomegalia radiológica y se trasladó a la Unidad de Neonatología de nuestro hospital. Evolucionó con trombocitopenia severa secundaria a PTI materno, con recuentos de 7.000-9.000 plaquetas, que se recuperó gradualmente. Presentó acidosis metabólica leve (pH: ^{7,38}, Bicarbonato: 14 y Exceso de Base (BE): -9) con Ácido láctico elevado (39,7mg%) (VN: 6-19 mg). El Ecocardiograma Doppler Color fue normal, descartándose miocardiopatías y cardiopatías congénitas. Evolucionó satisfactoriamente con tratamiento antibiótico. Se planteó descartar una enfermedad metabólica en control ambulatorio.

Se operó de cataratas congénitas bilaterales, a la edad de 3 meses, sin incidentes.

A los 13 meses de edad presentó cuadro respiratorio febril, de 3-4 días de evolución, de coriza, tos y fiebre, agravándose rápidamente. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diagnósticos de Bronquiolitis y Neumonía. Evolucionó con shock, insuficiencia renal y respiratoria, acidosis metabólica severa (pH: ^{6,7-6,8}, BE: -26 a -29; Bicarbonato:⁷⁻⁸. Se conectó a ventilación mecánica, se inició Dopamina y Dobutamina. Se agregó antibióticos por sospecha de infección bacteriana. La radiografía mostró cardiomegalia e infiltrados algodonosos



bilaterales. Sangró por sitios de punción, con Protrombina de 11%, TTPA incoagulable y Plaquetas de 122.000. Presentó hepatomegalia con transaminasas elevadas (GOT: 388-513, GPT: 141). Troponina^{2,17} y CPK totales (327) y MB (134) elevadas. Lactato elevado (58mg%)(VN: 6-19 mg%). Se inició Hemofiltración Venovenosa Continua (HFVVC) por falla renal. Al tercer día fue evaluado por cardiología infantil, en shock carcinogénico refractario a 3 inótrpos y falla orgánica múltiple, en ventilación mecánica y HFVVC. La ecocardiografía mostró miocardiopatía hipertrófica concéntrica, con grosor de septum y pared posterior del ventrículo izquierdo de 13 mm (VN: 5mm), con aspecto infiltrativo; sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo y contractilidad muy disminuida. No había derrame pericárdico, anomalías del origen de las arterias coronarias ni malformaciones cardíacas congénitas. Con el antecedente de cataratas congénitas operadas y de hermano menor con cataratas congénitas no operadas, se planteó el diagnóstico de una probable enfermedad metabólica o mitocondrial. El cuadro clínico concordaba con Síndrome de Sengers. Evolucionó con falla multi-orgánica severa, refractaria al manejo intensivo y acidosis metabólica que no respondió a bicarbonato. Falleció al 5° día de evolución.

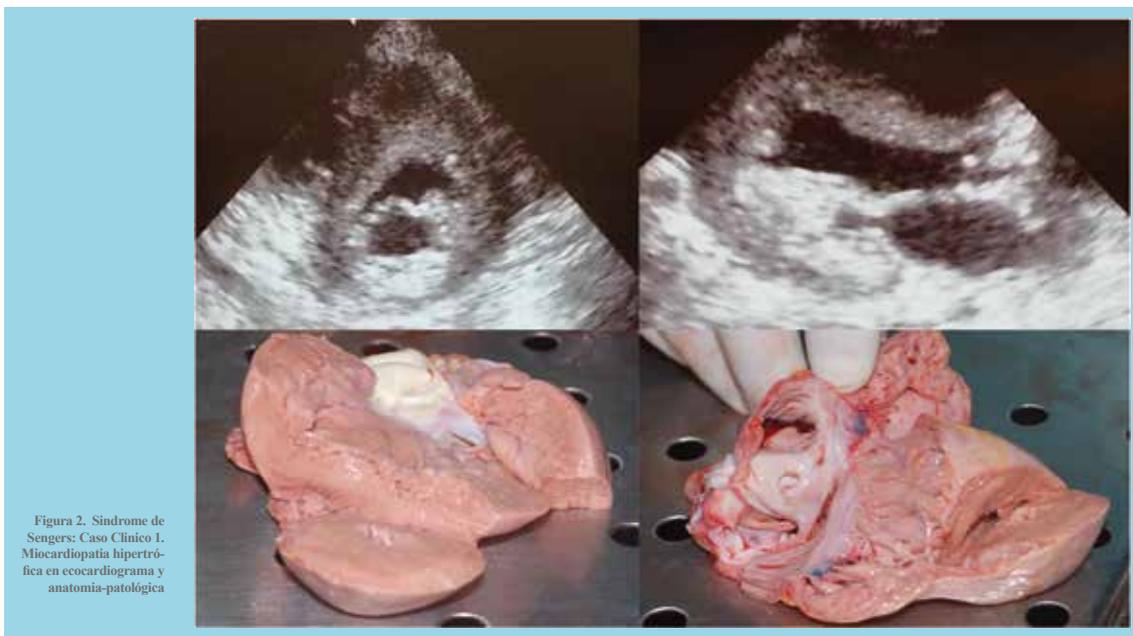
En su autopsia el estudio macroscópico demostró hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con grosor de 13-14 mm. El corazón pesaba 135 grs. (VN: 40grs). La microscopia óptica demostró áreas de hipertrofia, con vacuolización de las miofibrillas cardíacas, acentuada granulación citoplasmática y pérdida de las estrías del tejido muscular esquelético, compatible con Síndrome de Sengers (Figuras 1 y 2). No se efectuó microscopia electrónica en nuestro hospital.

Caso Clínico 2.

Lactante de 1 mes 23 días de edad, con historia de 3 días de coriza, tos y dificultad respiratoria. Se trató en forma ambulatoria con agonistas beta² inhalados y kinesioterapia, por cuadro bronquial obstructivo. Ingresó al mismo tiempo que su hermano (caso clínico 1). La radiografía mostró condensación del lóbulo superior derecho y retro cardíaca. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) fue positiva para Virus Sincicial Respiratorio (VRS). La PCR estaba en rango de infección no bacteriana. Se ingresó con diagnóstico de Bronquiolitis y Neumonía por VRS. Se manejó con oxígeno y kinesioterapia. Se confirmó el diagnóstico previo de cataratas bilaterales. Se efectuó ecocardiograma que reveló Miocardiopatía Hipertrófica, con aspecto heterogéneo tipo infiltrativo, con septum y pared posterior del VI con grosor de 7-8 mm (VN: 4mm), sin obstrucción del tracto de salida. La radiografía no mostró cardiomegalia. Con estos hallazgos se confirmó el diagnóstico (familiar) de Síndrome de Sengers. Presentó empeoramiento del cuadro respiratorio y mayor requerimiento de oxígeno, por lo que se inició antibióticos. El lactato estuvo elevado, entre 34 y 189 mg% (VN: 6-19). Amonio normal (38 ug%)(VN: 29-70 ug%). Presentó acidosis metabólica (pH: 7,21; Bicarbonato: 16; BE: -7) leve y transitoria. Se solicitó Tándem y se inició Carnitina oral. El screening metabólico mostró: Cloruro Férrico: (-). DNF: (-). Benedict: (+). Aminoacidemia normal y aminoaciduria alterada (glicina, serina, glutamina). Se recuperó lentamente del cuadro respiratorio. Las radiografías de control mostraron cardiomegalia. Presentó una infección intrahospitalaria por Rotavirus, que requirió de fleboclisis, con sobre-hidratación secundaria que se trató con restricción hídrica y furosemida. Se dio de alta,



Figura 1: Síndrome de Sengers: Caso Clínico 1.
Cardiomegalia por radiología y anatomía-patológica.



luego de 3 semanas. La evaluación neurológica confirmó un Síndrome Hipotónico leve, con movimientos y reflejos normales.

Se confirmó el diagnóstico de Síndrome de Sengers, mediante el estudio del gen de la Acil-Glicerol Kinasa (AGK). Se encontró una mutación heterocigota compuesta del gen AGK: c.871C>T p.Q291*, c.1035insT p.1346Yfs. (Múnich, Alemania).

Se controló ambulatoriamente en cardiología. El paciente se mantenía sin signos de falla cardíaca ni dificultad respiratoria, sin soplo, galope ni arritmias. La ecocardiografía evidenció un aumento del grosor del septum y pared posterior del VI (10 y 12 mm), con buena contractilidad y sin obstrucción del tracto de salida del VI. El electrocardiograma mostraba signos de hipertrofia ventricular izquierda. Se mantuvo con carnitina oral y se suspendió la furosemida. En conjunto con la familia, se decidió no operar las cataratas congénitas bilaterales, dado el alto riesgo anestésico y mal pronóstico vital. Se controló en neurología, encontrándose un retraso leve del desarrollo psicomotor y vagabundeo ocular por las cataratas congénitas (Figuras 3 y 4).

Falleció súbitamente a la edad de 8 meses, en relación a un cuadro respiratorio alto leve. No se efectuó autopsia por tener confirmado el diagnóstico de Síndrome de Sengers.

Discusión:

Los 2 pacientes descritos presentaron las características clínicas típicas del Síndrome de Sengers, consistentes en cataratas congénitas bilaterales, miocardiopatía hipertrófica progresiva y acidosis láctica. Este síndrome fue descrito en 1975 por RCA Sengers y colaboradores. Al igual que en otras series de casos, no se encontró un retraso importante del desarrollo mental, ni hipotonía muscular¹⁻⁸. Ambos hermanos presentaron descompensación metabólica y cardíaca grave en relación a infecciones respiratorias intercurrentes, con desenlace fatal. Por esto, se planteó el diagnóstico de Síndrome de Sengers o alguna otra enfermedad mitocondrial.

Este síndrome se puede presentar en una forma neonatal grave y otra más leve, con sobrevida hasta la cuarta década. Las características clínicas, bioquímicas y anatómopatológicas son similares¹⁻⁸. En general, se produce leve compromiso mental y miopático esquelético. Sólo un estudio en recién nacidos, con la forma grave, demostró hipoplasia de cerebelo, tronco cerebral y de hemisferios cerebrales e infartos corticales⁹. Estos pacientes presentaban miocardiopatía dilatada y no hipertrofica, no tenían confirmación genética, por lo que el diagnóstico no es seguro.

La miocardiopatía hipertrófica puede ser idiopática o secundaria a otras causas, como las enfermedades mitocondriales y metabólicas, especialmente cuando se



Figura 3. Síndrome de Sengers: Caso Clínico 2. Miocardiopatía hipertrofica por ecocardiograma

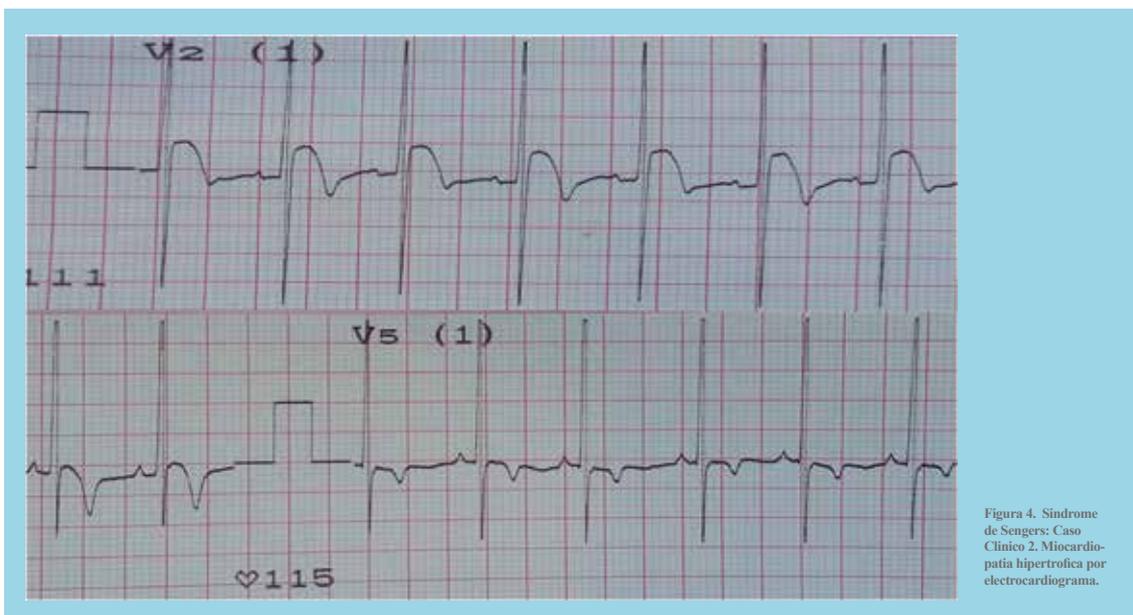


Figura 4. Síndrome de Sengers: Caso Clínico 2. Miocardiopatía hipertrofica por electrocardiograma.

asocia miopatía esquelética y cardíaca, en presencia de acidosis metabólica y/o láctica. En muchos casos no es posible avanzar en la etiología exacta de una enfermedad metabólica o mitocondrial, por no contar con laboratorios especializados en genética molecular o microscopía electrónica. Algunas enfermedades mitocondriales se deben a mutaciones o deleciones del DNA Mitocondrial. Otras son producidas por depleción del DNA Mitocondrial, se-

cundario a mutaciones del DNA Nuclear, responsable de la mantención de la integridad o de la síntesis del DNA Mitocondrial. Pueden tener herencia materna, esporádica o mendeliana (recesivas o dominantes)¹¹.

Recientemente (Febrero 2012), se encontró la causa genética de la mayoría de los casos de Síndrome de Sengers. Se trata de la mutación del gen de una proteína mitocondrial, la Acil-Glicerol Kinasa (AGK),



que al faltar produce alteraciones del metabolismo de lípidos, glicerol y nucleótidos. La AGK es una kinasa que fosforila Di-Acil Glicerol y Mono-Acil Glicerol en Ácido Fosfatídico y Liso-Fosfatídico, precursores de la Cardiolipina y otros fosfolípidos. La falla de AGK es responsable de alteración del ensamblaje de "adenine nucleotide translocator 1" (ANT1) en la membrana interna de la mitocondria. El defecto de ANT1 es una de las causas de alteración de la síntesis de ATP, junto a las alteraciones de la ATP Sintetasa y el Transportador de Fosfato Mitocondrial. Esto es importante en las células musculares cardíacas y esqueléticas, por ser dependientes del metabolismo de lípidos y no de glucosa^{10,11}. La ANT1 es una de las enzimas que participa activamente en la mantención del pool de ATP para la maquinaria productora de energía de la mitocondria. Cuando esto falla se produce depleción del DNA mitocondrial, alteración de la producción energética y alteración del metabolismo de ácidos grasos y glicerol. En el Síndrome de Sengers se describió una deficiencia severa del ANT1, sin encontrar su causa genética específica mediante análisis mutacional y de linkage. Se planteó la hipótesis de

una alteración a nivel de la transcripción, traducción o post-traducción¹². En un caso de Síndrome de Sengers se encontró una mutación del gen de ANT1¹³. Se ha desarrollado ratones deficientes en ANT1, con Síndrome de Sengers¹⁴. En casos de cataratas familiares, se encontró una mutación del gen de AGK, con cataratas, acidosis láctica, miocardiopatía y accidentes vasculares cerebrales¹⁵. En pacientes con Síndrome de Sengers, por mutación de AGK, se ha observado cristales de Citrato Sintetasa en las mitocondrias. Algunos pacientes tenían accidentes vasculares cerebrales¹⁶. El Síndrome de Sengers comparte características clínicas con otras enfermedades mitocondriales: el Síndrome MELAS, con encéfalo-miopatía, acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales, producido por mutaciones del DNA Mitocondrial¹⁷ y el Síndrome de Barth que se caracteriza por miopatía, neutropenia y miocardiopatía debido a una mutación del gen de la Tafazzina (TAZ), necesaria para la producción de Cardiolipina¹⁸. La mutación del gen del transportador mitocondrial de fosfato produce una alteración de la fosforilación oxidativa, con acidosis láctica, miocardiopatía hipertrófica e hipotonía muscular^{19,20}.

Referencias:

1. SENGERS RCA, TER HAAR BGA, TRIJBELS JMF, WILLEMS JH, DANIELS G, STADHOUDERS AM. Congenital cataracts and mitochondrial myopathy of skeletal and heart muscle associated with lactic acidosis after exercise. *J Pediatr* 1975; 86:873-80.
2. SENGERS RC, STADHOUDERS AM, VAN LAKWIJK-VONDROVICOVA E, KUBAT K, RUITENBEEK W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with a mitochondrial myopathy of voluntary muscles and congenital cataract. *Br Heart J*. 1985; 54:543-7.
3. CRUYSBERG JR, SENGERS RC, PINCKERS A, KUBAT K, VAN HAELST UJ. Features of a syndrome with congenital cataract and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102:740-9.
4. VAN EKEREN GJ, STADHOUDERS AM, EGBERINK GJ, DANIELS O, KUBAT K. Hereditary mitochondrial hypertrophic cardiomyopathy with mitochondrial myopathy of skeletal muscle, congenital cataract and lactic acidosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1987; 412:4752.
5. SMEITINK JA, SENGERS RC, TRIJBELS JM, RUITENBEEK W, DANIELS O, STADHOUDERS AM, et



- al. Fatal neonatal cardiomyopathy associated with cataract and mitochondrial myopathy. *Eur J Pediatr.* 1989; 148:656-9.
6. VAN EKEREN GJ, STADHOUDERS AM, SMEITINK JA, SENGERS RC. A retrospective study of patients with the hereditary syndrome of congenital cataract, mitochondrial myopathy of heart and skeletal muscle and lactic acidosis. *Eur J Pediatr.* 1993; 152:255-9.
 7. LIAO SL, HUANG SF, LIN JL, LAI SH, CHOU YH, KUO CY. Syndrome of mitochondrial myopathy of heart and skeletal muscle, congenital cataract and lactic acidosis. *Acta Pediatr Taiwan.* 2003; 44:360-4.
 8. ATIQ M, IQBAL S, IBRAHIM S. Sengers disease: a rare association of hypertrophic cardiomyopathy and congenital cataracts. *Indian J Pediatr.* 2004; 71:437-40.
 9. PERRY MS, SLADKY JT. Neuroradiologic findings in Sengers syndrome. *Pediatr Neurol.* 2008; 39:113-5.
 10. MAYR JA, HAACK TB, GRAF E, ZIMMERMANN F, WIELAND T, HABERBERGER B, et al. Lack of the mitochondrial protein Acylglycerol Kinase causes Sengers syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 2012; 90:314-20.
 11. HUANG CC, HSU CH. Mitochondrial disease and mitochondrial DNA depletion syndromes. *Acta Neurol Taiwan.* 2009; 18: 287-95.
 12. JORDENS EZ, PALMIERI L, HUIZING M, VAN DEN HEUVEL LP, SENGERS RC, DORNER A, et al. Adenine Nucleotide Translocator 1 deficiency associated with Sengers syndrome. *Ann Neurol.* 2002; 52:95-99.
 13. ECHANIZ-LAGUNA A, CHASSAGNE M, CERESUELA J, ROUVET I, PADET S, ACQUAVIVA C, et al. Complete loss of expression of the ANT1 gene causing cardiomyopathy and myopathy. *J Med Genet.* 2012; 49:146-50.
 14. GRAHAM BH, WAYMIRE KG, COTTRELL B, TROUNCE IA, MAC GREGOR GR, WALLACE DC. A mouse model for mitochondrial myopathy and cardiomyopathy resulting from a deficiency in the heart/muscle isoform of the adenine nucleotide translocator. *Nat genet.* 1997; 16: 22634.
 15. ALDAMESH MA, KHAN AO, MOHAMED YJ, ALGHAMDI MH, ALKURAYA FS. Identification of a truncation mutation of acylglycerol kinasa (AGK) gene in a novel autosomal recessive cataract locus. *Hum Mutat.* 2012; 33: 960-2.
 16. SIRWARDENA K, MACKAY N, LEVANDOVSKIY V, RAIMAN J, KANTOR PF, ACKERLEY C, et al. Mitochondrial citrate synthase crystals: Novel finding in Sengers syndrome caused by acylglycerol kinasa (AGK) mutations. *Mol Genet Metab.* 2013; 108: 4050.
 17. SCAGLIA F, NORTHROP JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs.* 2006; 20: 443-64.
 18. TAKEDA A, SUDO A, YAMADA H, IZUMI G, NISHINO I, ARIGA T. Eponym: Barth syndrome. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 1365-7.
 19. MAYR JA, MERKEL O, KOHLWEIN SD, GEBHARDT BR, BHOLES H, FOTSCHL U, et al. Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:478-84.
 20. MAYR JA, ZIMMERMANN FA, HORVATH R, SCHEIDER HC, SCHOSER B, HOLINSKI-FEDER E, et al. Deficiency of the mitochondrial phosphate carrier presenting as myopathy and cardiomyopathy in a family with three affected children. *Neurumuscul Disord.* 2011; 21:803-8.



Fe de erratas

En la revista de Resúmenes de Congreso 2013, se omitió la publicación del trabajo “Efecto del nivel educacional en la sobrevida posterior a un infarto agudo de miocardio: Registro Chileno GEMI 2009 – 2012”, de los autores Carolina Nazzal, Claudia Díaz, Ramón Corbalán, Pablo Sepúlveda, Eliana Schacht.

El resumen omitido era el siguiente:



Efecto del nivel educacional en la sobrevida posterior a un infarto agudo de miocardio: Registro Chileno GEMI 2009 – 2012

Carolina Nazzal, Claudia Díaz, Ramón Corbalán, Pablo Sepúlveda, Eliana Schacht

En representación del Grupo GEMI. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Escuela de Salud Pública, Facultad Medicina,
Universidad de Chile

Antecedentes: Existe evidencia internacional que muestra asociación entre menor nivel socioeconómico (nivel de ingreso y/o educación) y menor sobrevida posterior a un Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

Objetivo: Determinar el efecto del nivel de educación (NE) en la sobrevida de pacientes chilenos con IAM, en el corto y largo plazo.

Materiales y Métodos: Un total de 4315 pacientes ingresados por un primer IAM en 18 centros del Registro Chileno de Infartos (GEMI) entre 2009 y 2012; se excluyeron 663 pacientes (15,4%) por datos faltantes de NE. Las características socio-demográficas, clínicas, tratamiento y muerte intrahospitalaria se obtuvieron de la ficha GEMI; su estado vital hasta junio 2013 se verificó mediante las bases de datos del DEIS-MINSAL. Se realizó un análisis descriptivo según NE estratificado en ninguno, básico, medio y superior. La sobrevida se construyó con Kaplan-Meier y el efecto del NE, crudo y ajustado por características socio-demográficas, clí-

nicas y tratamientos intrahospitalarios, se evaluó con regresión de Cox (HR; IC 95%). El NE superior fue usado como referente (HR=1,00).

Resultados: La edad promedio de los participantes fue 63 ± 13 años, 27% fueron mujeres y el promedio de seguimiento fue 24 ± 15 meses. La distribución según NE fue: 3,2% ninguno, 31,9% básico, 42,9% medio y 22% superior. Las características basales se muestran en la tabla:

Características	Nivel educacional			
	Ninguno	Básico	Medio	Superior
	N=115	N=1166	N=1568	N=803
Edad (años prom)	74,4	67,8	60,8	59,0*
Mujer (%)	45,2	37,3	24,5	15,1*
Hiperl. Arterial (%)	78,3	75,6	64,3	55,8*
Diabetes (%)	33,9	32,9	26,3	23,4*
Dislipidemia (%)	29,6	39,7	47,9	54,2*
Tabaquismo activo (%)	15,7	23,8	42,8	45,7
Killip (3-4) (%)	11,1	11,7	6,3	6,4**
§ Demora (hrs mediana)	4,2	3,6	3,1	2,5*

§ tiempo entre inicio dolor y consulta; *p tendencia <0,0001;**p=0,004

La mortalidad para todo el seguimiento fue 17,3% y según NE: 46,1% ninguno; 26,4% básico; 13,4% medio y 7,7% superior. Los HR ajustados fueron 5,07 (3,46-7,44); 2,65 (2,00-3,53) y 1,67 (1,25-2,22), respectivamente. La mortalidad a 30 días fue 19,1%; 11,9%; 4,7% y 3,4% y el mayor riesgo se mantuvo para los grupos de menor NE: HR ajustados 2,97 (1,65-5,35) ninguno y 2,06 (1,34-3,18) básico.

Conclusiones: El menor NE se asocia a menor sobrevida post-IAM en pacientes chilenos, particularmente a largo plazo.



Instrucciones a los autores

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

Artículos

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

Página de Título

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

Resumen

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

Introducción

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

Métodos

Describa el tipo de estudio (randomizado, descriptivo, prospectivo, caso control, etc) y a los sujetos estudiados, especialmente su número. Explícite los métodos y técnicas utilizadas de modo suficiente como para que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si los métodos son de uso habitual, limítense 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 primero 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. Las referencias a un libro se ordenarán según el estilo Vancouver, de la siguiente forma: autor, nombre del capítulo, editor, título del libro, ciudad, editorial, año y paginación. No entregue más de 30 Referencias. 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. 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. Respetar 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.

TÍTULO 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.

Nos impulsa la innovación...



**...Nuestra
motivación viene
del corazón.**



Cardiopharm 
Driven by Innovation, Motivated by the Heart



Pharmaceuticals.
Bringing new science to life

the \mathbb{R}^n is a linear space over \mathbb{R} with the usual addition and scalar multiplication. The inner product is defined by

$$\langle x, y \rangle = x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_n y_n \quad (1)$$

where $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ and $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ are vectors in \mathbb{R}^n .

The norm of a vector x is defined by

$$\|x\| = \sqrt{\langle x, x \rangle} = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2} \quad (2)$$

The distance between two vectors x and y is defined by

$$d(x, y) = \|x - y\| = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2 + \dots + (x_n - y_n)^2} \quad (3)$$

The angle between two vectors x and y is defined by

$$\cos \theta = \frac{\langle x, y \rangle}{\|x\| \|y\|} \quad (4)$$

The orthogonal projection of a vector x onto a vector y is defined by

$$\text{proj}_y x = \frac{\langle x, y \rangle}{\|y\|^2} y \quad (5)$$

The orthogonal complement of a subspace W is defined by

$$W^\perp = \{x \in \mathbb{R}^n \mid \langle x, y \rangle = 0 \text{ for all } y \in W\} \quad (6)$$

The orthogonal decomposition theorem states that any vector x in \mathbb{R}^n can be written as the sum of a vector in W and a vector in W^\perp .

The orthogonal decomposition of a vector x into a vector in W and a vector in W^\perp is given by

$$x = \text{proj}_W x + (x - \text{proj}_W x) \quad (7)$$

The orthogonal decomposition of a vector x into a vector in W and a vector in W^\perp is unique.

The orthogonal decomposition of a vector x into a vector in W and a vector in W^\perp is given by

$$x = \sum_{i=1}^k \langle x, e_i \rangle e_i + (x - \sum_{i=1}^k \langle x, e_i \rangle e_i) \quad (8)$$

where $\{e_1, e_2, \dots, e_k\}$ is an orthonormal basis for W .