



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- **Cristián Clavería et al. Cirugía de cardiopatías congénitas**
- **Dante Lindefjeld et al. Nitroprusiato en flujo fraccional coronario**
- **Arnaldo Marín et al. TACO en prótesis valvulares**
- **María Ávila et al. INR fuera de rango terapéutico**

Artículos de revisión

- **Alejandro Paredes et al. Síndrome carcinoide y compromiso valvular cardíaco**
- **Patricia Miranda et al. Seguridad radiológica en intervencionismo cardíaco**
- **Martín Valdebenito et al. PNA tipo B en insuficiencia cardíaca**

Imágenes en cardiología

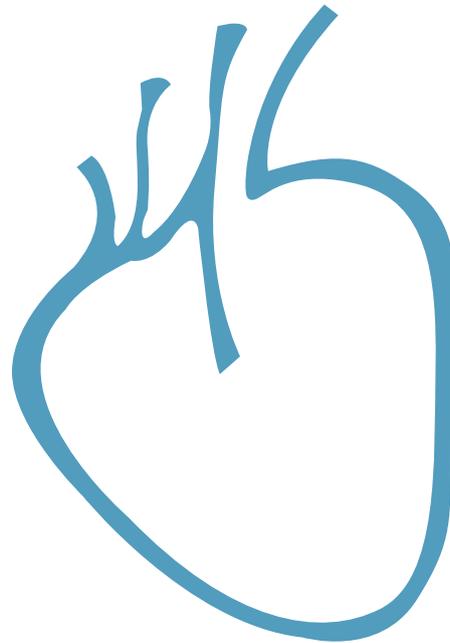
- **Gonzalo Martínez et al. Tomografía por coherencia óptica en evaluación de stents**

Casos Clínicos

- **Javier Labbé et al. Leiomiomatosis intravascular**
- **Germán Armijo et al. Miocardiopatía periparto**



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 Bugeño

Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

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

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

Correo electrónico: revista.cardiologia@sochicar.cl

www.sochicar.cl



Editor

Dr. Eduardo Guarda S.

Co-Editor

Dr. Gastón Chamorro S.

Editores Adjuntos

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

Editor Resúmenes en Inglés

Dr. Gastón Chamorro S.

Editor Casos Clínicos

Dr. Mario Araya

Editor Junior

Dr. Douglas Greig

Encargado de Comunicaciones Sochicar

Srta. Perla Ordenes L.

Secretaria Revista

Srta. Liselotte Cid.

Comité Editorial Asesor

Dr. Hernán Chamorro B., Clínica Sta María.
Dr. Alejandro Martínez S., Universidad Católica de Chile.
Dra. Mónica Acevedo B., Universidad Católica de Chile.
Dr. Juan Carlos Prieto D., Universidad de Chile.
PhD. Sergio Lavandero G., Universidad de Chile.
Dr. Fernando Lanás Z., Universidad de La Frontera.
Dr. Edgardo Escobar C., Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Attilio Rigotti, Universidad Católica de Chile.
Dr. Alejandro Fajuri N., Universidad Católica de Chile.

Editores Internacionales

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

La Revista Chilena de Cardiología, fundada originalmente como Boletín de Cardiología por el Dr. Alexis Lama Toro, publica trabajos originales y artículos de revisión sobre temas de interés cardiológico, cardioquirúrgico y vascular. Los trabajos deben enviarse 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: QuadGraphics



Índice

Investigación Clínica

-
- **Mortalidad operatoria y estratificación de riesgo en pacientes pediátricos operados de cardiopatía congénita: experiencia de 10 años.** 11
Cristián Clavería, Jaime Cerda, Pedro Becker, Claudia Schiele, Boris Barreno, Gonzalo Urcelay, Andrés Castillo, Daniel Springmuller.
-

- **Nitroprusiato: una droga confiable para la estimación de la reserva de flujo fraccional coronario** 20
Dante Lindefjeld, José Díaz, Rosa Cardenal, Antonio Gómez-Menchero, Carlos Sánchez-González, Jessica Roa-Garrido, Amit Sanghvi, José Winter, Nicolás Veas, Osvaldo Pérez, Manuel Méndez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.
-

- **Eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con prótesis valvulares cardíacas** 27
Arnaldo Marín, Víctor Neira, Andrés Aizman, Alejandro Paredes, Javier Revello, Samuel Zvaighaft, Constanza Cea, Ramón Corbalán.
-

- **Factores asociados a INR fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K.** 33
María Ávila, Cristian Papuzinski, Sebastián Ahumada, Claudio Vidal.
-



Artículo de revisión

- **Síndrome carcinoide y compromiso valvular cardíaco** 38
Alejandro Paredes, Martín Valdebenito, Víctor Neira, Pablo Castro, Ricardo Zalaquett.

-
- **Recomendaciones para mejorar la seguridad radiológica durante los procedimientos de intervencionismo cardíaco.** 44
Patricia Miranda, Carlos Ubeda, Eliseo Vaño, Diego Nocetti.

-
- **Utilidad diagnóstica del Péptido Natriurético tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.** 51
Martín Valdebenito, Alejandro Paredes, Ricardo Baeza, Pablo Castro, Jorge Jalil.

Imágenes en cardiología

- **Utilidad de la tomografía por coherencia óptica en la evaluación del implante de stents coronarios.** 58
Gonzalo Martínez, Martin K. Ng

Caso Clínico

- **Tumor intracardíaco como presentación de leiomiomatosis intravascular** 61
Javier Labbé, Andrés Pumarino, Gerardo Valdivia, Julio Ibarra, Lorenzo Merello, Manuel Quiroz.

-
- **Miocardopatía periparto. Caso clínico.** 67
Germán Armijo, Pilar Acuña, Byron Sarango, Carlos Tamayo, Hernán Donoso, Patricio Sanhueza, Pablo Sepúlveda.



Summary

Clinical Research

-
- **Surgical mortality and risk stratification in pediatric congenital heart surgery: 10-year experience.** 11
Cristián Clavería, Jaime Cerda, Pedro Becker, Claudia Schiele, Boris Barreno, Gonzalo Urcelay, Andrés Castillo, Daniel Springmuller.
-
- **Nitroprusside: A Reliable Drug For Fractional Flow Reserve Assessment** 20
Dante S. Lindefjeld, José Díaz, Rosa Cardenal, Antonio Gómez-Menchero, Carlos Sánchez-González, Jessica Roa-Garrido, Amit Sanghvi, José Winter, Nicolás Veas, Osvaldo G. Pérez, Manuel A. Méndez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.
-
- **Safety and efficacy of anticoagulation with vitamin K antagonists in patients with prosthetic heart valves** 27
Arnaldo Marín, Víctor Neira, Andrés Aizman, Alejandro Paredes, Javier Revello, Samuel Zvaighaft, Constanza Cea, Ramón Corbalán
-
- **Factors determining inadequate INR values in patients receiving chronic anticoagulant treatment with vitamin K antagonists** 33
María Ávila, Cristian Papuzinski, Sebastián Ahumada, Claudio Vidal
-



Review articles

-
- ***Carcinoid syndrome and heart valve involvement*** 38
Alejandro Paredes, Martín Valdebenito, Victor Neira, Pablo Castro, Ricardo Zalaquett.

 - ***Recommendations to improve radiation safety during invasive cardiovascular procedures*** 44
Patricia Miranda, Carlos Ubeda, Eliseo Vaño, Diego Nocetti

 - ***Diagnostic value of Type B Natriuretic Peptide in patients with congestive heart failure and chronic renal disease*** 51
Martín Valdebenito, Alejandro Paredes, Ricardo Baeza, Pablo Castro, Jorge Jalil.

Images in cardiology

-
- ***Optical coherence tomography in the evaluation of stent implantation*** 58
Gonzalo Martínez, Martín K. Ng.

Case Report

-
- ***Intracardiac tumor as presentation of Intravascular leiomyomatosis*** 61
Javier Labbé, Andrés Pumarino, Gerardo Valdivia, Julio Ibarra, Lorenzo Merello, Manuel Quiroz

 - ***Per partum Cardiomyopathy: case report*** 67
Germán Armijo, Pilar Acuña, Byron Sarango, Carlos Tamayo, Hernán Donoso, Patricio Sanhueza, Pablo Sepúlveda.



Cuando
se necesita
un descenso
EFICAZ, SEGURO
y **CONTROLADO...**

VARTALAN[®]

VALSARTÁN

La **EFICACIA** y **CONTROL**
que los pacientes necesitan

- **Rápido inicio de acción** antihipertensiva
- **Segura estabilización** de la presión arterial
- **Control sostenido**
- **Mejor cumplimiento del tratamiento** 13 presentaciones



80 mg

160 mg

320 mg

D
80/12,5

D Forte
160/12,5

D Plus
160/25

AM
5/80

AM
5/160

AM
10/160

AM
5/320

AM
10/320

AMD
5/160/12,5

AMD
10/160/12,5





Mortalidad operatoria y estratificación de riesgo en pacientes pediátricos operados de cardiopatía congénita: experiencia de 10 años.

Cristián Clavería¹, Jaime Cerda², Pedro Becker³, Claudia Schiele⁴,
Boris Barreno⁴, Gonzalo Urcelay⁵, Andrés Castillo⁶, Daniel Springmüller¹.

Divisiones de Pediatría, Cirugía Cardíaca y Salud Pública. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

1. Pediatra Cardiólogo e Intensivista.
2. Pediatra especialista en Salud Pública.
3. Cardiocirujano Pediátrico.
4. Residente de Cardiología Pediátrica
5. Pediatra Cardiólogo
6. Pediatra Intensivista

Recibido 20 de enero 2014 / Aceptado 10 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 11-19

Introducción: La mortalidad operatoria en cirugía cardíaca de cardiopatías congénitas es utilizada como indicador de calidad, pero no incorpora la complejidad del procedimiento. La puntuación de riesgo "Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1" agrupa las cirugías según riesgo de mortalidad.

Objetivos: Determinar nuestra mortalidad operatoria de cirugía cardíaca en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas, analizar nuestros resultados aplicando esta puntuación de riesgo, determinar la evolución de la mortalidad y comparar nuestros resultados con los publicados.

Métodos: Estudio de cohorte no concurrente (enero 2000-julio 2010). Las cirugías fueron estratificadas según puntuación de riesgo. La tendencia de mortalidad operatoria se evaluó dividiendo el período estudiado en tres subperíodos. Comparamos nuestros

resultados con los publicados por las Sociedades de Cirujanos de Cardiopatías Congénitas y la de Cirujanos de Tórax.

Resultados: Se realizaron 1658 cirugías con mortalidad operatoria de 5,9%. Mortalidad según categoría de riesgo fue: Categorías 1 y 2: 2,1%; Categoría 3: 6,2%; Categoría 4: 24,3% y Categoría 6: 20,7% (RT = 9,87 ; $P < 0,001$). La mortalidad disminuyó a lo largo de los tres períodos (8,1% a 4,7%; RT = 1,72; $P = 0,031$). La mortalidad operatoria global fue similar a la reportada por la Sociedad de Cirujanos de Tórax (4,7% vs. 3,9%), pero mayor a la Sociedad de Cirujanos de Cardiopatías Congénitas (4,7% vs. 2,9%; RT = 1,65; $P = 0,013$).

Conclusión: Nuestra mortalidad operatoria de cirugía cardíaca es 5,9%, disminuye a lo largo del estudio y es comparable a la publicada por Sociedades Internacionales.

Correspondencia:
Daniel Springmüller
Lira 85, 5to Piso
División de Pediatría
Santiago de Chile
dspringmuller@med.puc.cl



Surgical mortality and risk stratification in pediatric congenital heart surgery: 10-year experience

Background: Surgical mortality in congenital heart surgery has been commonly used to assess quality of care, but it doesn't take into account the complexity of the procedure performed. The risk score "Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1" was developed to address this case mix.

Objectives: To determine our institution surgical mortality in congenital heart surgery, assess mortality risk using the RACHS-1 score, evaluate our trend in surgical mortality and to compare our results with published data.

Methods: Retrospective study of all congenital heart surgeries performed between January 2000 and July 2010. Heart surgeries were stratified according to the RACHS-1 score. The trend in surgical mortality was assessed across 3 consecutive periods. Our results were compared with published data from the Congenital Heart Surgeons' Society and the Society of Thoracic Surgeons.

Results: 1658 congenital heart surgeries were performed with 5,9% surgical mortality. Stratified by RACHS-1 score surgical mortality was: Risk category 1 and 2: 2,1%; Risk category 3: 6,2%; Risk category 4: 24,3% and Risk category 6: 20,7% (RR = 9,87; P<0,001). Mortality decreased during the study period from 8,1% to 4,7% (RR = 1,72; P=0,031). Our surgical mortality was similar to that reported by the Congenital Heart Surgeons' Society (4,7% vs. 3,9%. respectively), but higher than that reported by the Society of Thoracic Surgeons (4,7% vs. 2,9%, respectively; RR = 1,65; P=0,013).

Conclusions: Our surgical mortality of congenital heart surgery is 5.9%, it decreases along the study period and is comparable to the results of large international surgical databases.

Key Words: congenital heart disease; cardiac surgery; outcomes assessment; mortality; risk adjustment.

Introducción: La mortalidad operatoria (MO) asociada a la cirugía cardíaca (CC) de cardiopatías congénitas es un parámetro clásicamente utilizado para evaluar la calidad de la atención de salud y comparar resultados entre diferentes centros¹. Sin embargo, una de sus limitaciones es no considerar la complejidad de la patología de base ni del procedimiento quirúrgico realizado². Los modelos de estratificación de riesgo como indicadores de calidad están bien desarrollados en el área de la CC de adultos. Esto es debido a que el número patologías cardiovasculares del adulto es acotado y a la existencia de protocolos terapéuticos bien definidos. En el área de la CC de las cardiopatías congénitas en pacientes

pediátricos los métodos de evaluación de riesgo se vienen desarrollando recién en los últimos 15 años. La complejidad y dificultad en el desarrollo de estos métodos radica principalmente en la gran variedad de condiciones anatómicas y fisiológicas que caracterizan a este grupo de pacientes y en las numerosas alternativas quirúrgicas que existen en la actualidad para tratarlas. En los últimos años se han desarrollado modelos pediátricos de estratificación de riesgo que incorporan estas variables³.

En el año 2002 se publicó un consenso internacional que dio origen a una forma de estratificación de riesgo de las diferentes CC de las cardiopatías congénitas denominado puntua-



Tabla 1: Clasificación de las Cirugías Cardíacas según la puntuación RACHS-1.

Categoría de Riesgo 1: Cirugía de CIA (excepto CIA OP). Aortopexia. Cirugía de DAP >30 días de vida. Cirugía de CoAo >30 días de vida. Cirugía de DVAP parcial.	Reparación de doble salida de VD con o sin reparación de obstrucción de VD. Operación de Fontan. Reparación de canal AV completo con o sin reemplazo valvular. Banding de AP. Reparación de tetralogía de Fallot con atresia pulmonar. Reparación de cor triatriatum. Fístula aorto pulmonar sistémica. Operación de switch auricular. Operación de switch arterial. Reimplante de AP anómala. Anuloplastía. Reparación de CoAo y cierre de CIV. Extirpación de tumor intracardiaco.
Categoría de Riesgo 2: Valvulotomía – Valvuloplastía aórtica >30 días de vida. Resección de estenosis subaórtica. Valvulotomía – Valvuloplastía pulmonar. Reemplazo valvular pulmonar. Infundibulectomía ventricular derecha. Ampliación del tracto de salida del VD. Reparación de fístula coronaria AV. Reparación de CIA y CIV. Reparación de CIA ostium primum. Reparación de CIV. Cierre de CIV con valvulotomía pulmonar o resección infundibular. Cierre de CIV y remoción de banding AP. Reparación de defecto septal no especificado. Reparación total de tetralogía de Fallot. Reparación de DVAP total >30 días de vida. Operación de Glenn. Cirugía de anillo vascular. Reparación de ventana aorto pulmonar. Reparación de CoAo ≤30 días de vida. Reparación de estenosis de AP. Transección de AP. Cierre de aurícula común. Reparación de comunicación VI-AD.	Categoría de Riesgo 4: Valvulotomía – Valvuloplastía aórtica ≤30 días de vida. Operación de Konno. Reparación de anomalía compleja (ventrículo único) con ampliación de CIV. Reparación DVAP total ≤30 días de vida. Septectomía auricular. Reparación de transposición con CIV y estenosis subpulmonar (Rastelli). Switch auricular con cierre de CIV. Switch auricular con reparación de estenosis subpulmonar. Switch arterial con cierre de CIV. Switch arterial con reparación de estenosis subpulmonar. Reparación de tronco arterioso. Reparación de arco aórtico hipoplásico o interrumpido con o sin cierre de CIV. Injerto de arco aórtico. Unifocalización para tetralogía de Fallot con atresia pulmonar. Doble switch.
Categoría de Riesgo 3: Reemplazo valvular aórtico. Operación de Ross. Parche en tracto de salida de VD. Ventriculomiotomía. Aortoplastía. Valvulotomía – Valvuloplastía mitral. Reemplazo valvular mitral. Valvectomía de válvula tricúspide. Valvulotomía – Valvuloplastía tricúspidea. Reemplazo valvular tricúspideo. Reparación Ebstein >30 días de vida. Reparación de anomalía coronaria sin y con túnel intrapulmonar (Takeuchi). Cierre de válvula semilunar. Conducto entre VD y AP. Conducto entre VI y AP.	Categoría de Riesgo 5: Reparación Ebstein neonatal ≤30 días de vida. Reparación de tronco arterioso con interrupción de arco aórtico. Categoría de Riesgo 6: Etapa 1 de reparación de síndrome de hipoplasia de VI (operación de Norwood). Etapa 1 de reparación de síndrome de VI corazón izquierdo no hipoplásico (operación de Damus – Kaye – Stansel). Abreviaciones: AD: Aurícula Derecha; AP: Arteria Pulmonar; AV: Aurículo-Ventricular; CIA: Comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CoAo: Coartación Aortica; DAP: Ductus Arterioso Permeable; DVAP: Drenaje Venoso Anómalo Pulmonar; OP: Ostium Primum; VD: Ventrículo Derecho; VI: Ventrículo Izquierdo.



ción de RACHS-1, del inglés “Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery”⁴. Este método de estratificación agrupa las diferentes CC realizadas para tratar cardiopatías congénitas en 6 grupos basándose en su complejidad técnica y en su similar mortalidad a corto plazo (Tabla 1). La categoría 1 corresponde al grupo de CC con menor riesgo de muerte y la categoría 6 al grupo con mayor riesgo. Esta puntuación de RACHS-1 ha mostrado ser un buen predictor de mortalidad hospitalaria y además es una herramienta útil para evaluar el rendimiento Institucional⁵⁻⁶. Entrega información sobre el nivel de complejidad de las diferentes CC realizadas en un centro y permite comparar con otros centros las tasas de MO observada en las diferentes categorías de riesgo⁷⁻⁸.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la MO de los pacientes menores de 18 años operados de cardiopatías congénitas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (UC) en los últimos 10 años y analizar estos resultados aplicando el método de estratificación de riesgo RACHS-1. Como objetivos secundarios se determinó la variación de nuestra MO en estos 10 años y se compararon nuestros resultados con datos publicados en la literatura de sociedades cardioquirúrgicas internacionales⁹.

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte no concurrente, en el cual se revisaron todas las CC realizadas en nuestra institución (UC), en pacientes menores de 18 años portadores de cardiopatías congénitas entre enero del año 2000 y julio del año 2010. Se excluyeron las ligaduras de ductus arterioso persistente en pacientes prematuros menores de 30 días y aquellos pacientes sometidos a CC no clasificables según la puntuación RACHS-1. Para cada paciente se recolectaron datos demográficos y clínicos (sexo, edad, peso, presencia de genopatías y presencia de otras malformaciones extracardíacas), se revisaron los ecocardiogramas para precisar el diagnóstico anatómico principal y el tipo de circulación (univentricular vs. biventricular) y se revisaron los protocolos operatorios para determinar el procedimiento quirúrgico realizado y tiempo de duración de circulación extracorpórea (CEC). Cada procedimiento quirúrgico fue estratificado según la puntuación RACHS-1 (Tabla 1). En los casos en que se realizó más de un procedimiento quirúrgico durante la misma intervención, se categorizó según la CC de mayor riesgo. En los pacientes que requirieron más de una CC durante el período de estudio,

Tabla 2: Características demográficas y clínicas de los pacientes operados en UC durante el período 2000 – 2010.

	Promedio	Rango
Edad (meses):	22,5	0 - 193
Peso (Kg)	6,8	1,8 - 73,8
	Número	Porcentaje (%)
Distribución Edad:		
≤ 30 días	376	22,7
> 1m - 1 año	764	46,1
>1 año - 6 años	350	21,1
> 6 años - 15 años	156	9,4
> 15 años	12	0,7
Sexo:		
Masculino	877	53
Femenino	781	47
Fisiología:		
Circulación Univentricular	374	22,6
Circulación Biventricular	1284	77,4
Síndrome Malformativo y/o Genopatía:		
Si:	337	20,3
Síndrome de Down	222	
Otra Genopatía	115	
No	1.321	79,7
Circulación Extracorpórea:		
Sin CEC	313	18,9
Con CEC	1.345	81,1

Abreviaciones: CEC: Circulación Extracorpórea.

cada cirugía se clasificó en forma independiente. El registro de mortalidad se obtuvo de la base de datos de seguimiento de nuestros pacientes y de la página web del Registro Civil e Identificación de Chile¹⁰. Se definió como “mortalidad operatoria” (MO) a toda muerte ocurrida dentro de los 30 días posteriores a la fecha quirúrgica e independiente de la causa. La tendencia de la MO en nuestro centro durante el período evaluado se realizó dividiendo el tiempo estudiado en tres períodos consecutivos de 3,5 años cada uno (Período 1: enero 2000 a junio 2003; Período 2: julio 2003 a diciembre 2006; Período 3: enero 2007 a julio 2010). Finalmente, comparamos nuestros resultados durante el último período



estudiado (Período 3) con los datos publicados por dos reconocidas sociedades cardioquirúrgicas internacionales, la Sociedad de Cirujanos de Cardiopatías Congénitas (Congenital Heart Surgeons' Society o CHSS) y la Sociedad de Cirujanos Torácicos (Society of Thoracic Surgeons o STS)⁹. Se utilizó para esta comparación nuestro último período estudiado debido a que representa los resultados más contemporáneos de nuestra serie.

Este proyecto contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de nuestra institución.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas fueron descritas en términos de número y porcentaje, y las variables continuas en términos de promedio y rango. Las tasas de mortalidad fueron calculadas según la fórmula (número de muertes/número de procedimientos quirúrgicos)*100, y fueron comparadas mediante el cálculo de razones de tasas Poisson (RT). Se consideró estadísticamente significativo todo valor-p <0,05. Los cálculos se realizaron mediante el software R 2.12.1

Resultados:

Durante el período estudiado se realizaron 1658 procedimientos cardioquirúrgicos en 1344 pacientes menores de 18 años portadores de cardiopatías congénitas (1,25 procedimientos quirúrgicos/paciente). El promedio de edad de los pacientes operados fue 22,5 meses (rango: 0 días a 16,1 años) y el peso promedio 6,8 Kg (rango: 1,8 Kg a 73,8 Kg). El procedimiento quirúrgico fue realizado durante el primer año de vida en el 68,8% y antes de los 6 años de vida en el 89,9% de los pacientes. El 53% de la muestra fue de sexo masculino y el 22,6% de los pacientes tenían cardiopatías congénitas complejas que requirieron uno o más procedimientos quirúrgicos paliativos hacia una fisiología de tipo corazón univentricular. En el 20,3% de los pacientes su cardiopatía congénita se enmarcaba en el contexto de un síndrome malformativo y/o se asociaba a otra malformación extracardíaca. Los síndromes genéticos más frecuentes identificados correspondieron a pacientes portadores de síndrome de Down (n=222), síndromes de Heterotaxia (n=48) y síndrome de DiGeorge (n=22). El 81,1% de las CC fueron realizadas con circulación extracorpórea. (Tabla 2)

Mortalidad Operatoria y estratificación de riesgo según puntuación RACHS-1

La MO durante todo el período estudiado fue 5,9% y corresponde a 97 pacientes fallecidos en 1.658 CC. De acuerdo a la puntuación RACHS-1, 917 procedimientos (55,3%) correspondieron a las categorías de bajo riesgo (categorías 1 y 2), 653 procedimientos (39,4%) a las categorías de riesgo intermedio (categorías 3 y 4) y 88 procedimientos (5,3%) correspondieron a las categorías de mayor riesgo (categorías 5 y 6). La MO aumentó progresivamente según estas categorías de riesgo (categorías de riesgo 1 y 2: 2,1%; categorías de riesgo 3 y 4: 9,2%; categorías de riesgo 5 y 6: 20,5%). La MO de las categorías 5 y 6 (20,5%) fue significativamente mayor a MO de las categorías de riesgo 1 y 2 (2,1%) (RT = 9,87; P<0,001) (Tabla 3).

Tabla 3: Tasa de mortalidad operatoria según puntuación RACHS-1 (Hospital Clínico UC, 2000-2010).

RACHS-1	Muertes	Cirugías	Mortalidad Operatoria (%)
1	5	242	2,1
2	14	675	2,1
3	34	546	6,2
4	26	107	24,3
5	0	1	0
6	18	87	20,7
Total:	97	1.658	5,9

Abreviaciones: UC: P. Universidad Católica de Chile.

Evolución temporal de la Mortalidad Operatoria

El número de procedimientos quirúrgicos realizados fue aumentando durante el período estudiado: 454 CC durante el período 1, 506 CC durante el período 2 y 698 CC durante el período 3. La distribución de la complejidad de las CC realizadas según la puntuación RACHS-1 no cambió significativamente a lo largo del período estudiado. Comparada con el período 1, la MO del período 2 no difirió significativamente (37/454 = 8,1% vs 27/506 = 5,3%, respectivamente). En cambio, la MO del período 3 (33/698 = 4,7%) fue significativamente menor a la MO del período 1 (RT = 1,72; P=0,031). Esta disminución de la MO en el último período estudiado se debe a una disminución de la mortalidad en las categorías de riesgo 3, 4 y 6 (Tabla 4).



Tabla 4: Distribución de Mortalidad Operatoria en UC según estratificación de riesgo y período estudiado.

RACHS-1	Período 1 (2000-2003) n=454 cirugías		Período 2 (2003-2006) n=506 cirugías		Período 3 (2007-2010) n=698 cirugías		Total (2000-2010) n=1658 cirugías	
	Cirugías (%)	MO (%)	Cirugías (%)	MO (%)	Cirugías (%)	MO (%)	Cirugías (%)	MO (%)
1	15	2,9	15	0,0	14	3,0	15	2,1
2	40	2,8	43	2,3	39	1,5	41	2,1
3	34	10,3	31	3,9	34	5,1	33	6,2
4	7	34,4	6	26,7	7	15,6	6	24,3
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	4	17,6	5	30,8	6	15,9	5	20,5
Total:	100	8,1§	100	5,3	100	4,7§	100	5,9

§ RT = 1,72; P=0,031.

Abreviaciones: UC: Hospital Clínico P. Universidad Católica de Chile;
MO: Mortalidad Operatoria.

Tabla 5: Comparación de la distribución y mortalidad operatoria según puntuación RACHS-1 en los 3 centros (UC, CHSS y STS).

RACHS-1	UC (2007-2010) n=698 cirugías		CHSS (2001-2004) n=12.672 cirugías		STS (2002-2005) n=27.202 cirugías	
	Cirugías (%)	MO (%)	Cirugías (%)	MO (%)	Cirugías (%)	MO (%)
1	14,2	3,0	15,8	0,7	13,4	0,6
2	39,3	1,5	36,1	0,9	38,7	1,4
3	33,7	5,1	35,1	2,7	32,3	4,1
4	6,4	15,6	7,9	7,7	10,7	8,7
5 y 6*	6,4	15,6	5,1	17,4	4,9	20,2
Total:	100,0	4,7§	100,0	2,9§	100,0	3,9

* Las categorías 5 y 6 fueron fusionadas considerando que son de similar complejidad y debido a su baja frecuencia.

§ RT = 1,65; P=0,013.

Abreviaciones: UC: Hospital Clínico P. Universidad Católica de Chile;
CHSS: Congenital Heart Surgeons' Society; STS: Society of Thoracic Surgeons; MO: Mortalidad Operatoria.

Comparación de resultados con series internacionales (Tabla 5):

La distribución de nuestros pacientes en relación a las categorías de riesgo según la puntuación RACHS-1 fue similar a la observada en las dos series internacionales comparadas (CHSS y STS). Al igual que en las series internacionales, la categoría de riesgo 5 es poco frecuente realizándose solo una CC de este tipo durante los 10 años de nuestro estudio. En las tres series, del total de las CC realizadas, aproximadamente, el 50-55% corresponden a procedimientos de riesgo bajo (categorías 1 y 2), 40-45% a procedimientos de riesgo intermedio (categorías 3 y 4) y un 5% a procedimientos de riesgo alto (categorías de riesgo 5 y 6).

Al comparar nuestro último período con las sociedades internacionales observamos que nuestra MO es comparable en todas las categorías de riesgo, observándose solo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad global con la CHSS (RT = 1,65; P=0,013). No hubo diferencia significativa en la MO de pacientes en categorías de riesgo 1 y 4, entre nuestra serie y las internacionales. A su vez, la MO en categorías de riesgo 5 y 6 tampoco difirió significativamente en la misma comparación.

Discusión: El presente estudio muestra nuestros resultados de los procedimientos quirúrgicos realizados a pacientes menores de 18 años portadores de cardiopatías congénitas durante un período de 10 años con una tasa de MO global de 5,9% (97 paciente fallecidos en 1.658 CC). Estos resultados son comparables con los publicados por Jenkins y colaboradores, quienes reportaron tasas de MO de 4,8 a 7,3% en dos grandes bases de datos de registros hospitalarios de Norteamérica⁴.

Al analizar nuestros resultados aplicando la puntuación RACHS-1 observamos un aumento estadísticamente significativo de la MO al aumentar la complejidad de la CC realizada. La MO fue de 2,1% para las CC de bajo riesgo (categorías 1 y 2), 9,2% para las CC de riesgo intermedio (categorías 3 y 4) y 20,5% para las CC de riesgo alto (categorías 5 y 6) (P<0,001). Aproximadamente el 90% de los procedimientos quirúrgicos de nuestra serie se concentran en los grupos de mas bajo riesgo (categorías 1, 2 y 3), siendo en este grupo la MO de 3,6%. Sin embargo, los procedimientos de más alto riesgo (categorías de riesgo 4, 5 y 6) representaron sólo el 12% del total de CC concentrando el 45% de toda la MO. Esto reafirma lo ya descrito en múltiples series internacionales sobre la utilidad de la puntuación de RACHS-1 como método de estratificación de riesgo de MO^{4, 7, 11}.



Durante los 10 años del estudio la MO disminuyó en forma progresiva (Período 1: 8,1%; Período 2: 5,3% y Período 3: 4,7%). Esta disminución fue estadísticamente significativa (RT = 1,72; P=0,031). Al evaluar la tendencia de la MO en los diferentes grupos de riesgo RACHS-1 no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En la categoría de riesgo 1 la MO se mantuvo estable a lo largo del estudio (Período 1: 2,9%; Período 2: 0% y Período 3: 3%). La MO en el período 3 para esta categoría estuvo determinada por procedimientos de bajo riesgo realizados en pacientes con cardiopatías congénitas más graves y descompensadas. Estas intervenciones tuvieron el objetivo de mejorar las condiciones clínicas de estos pacientes como CC paliativa previo a su reparación quirúrgica definitiva (ligadura de ductus arterioso permeable en un paciente con canal Atrioventricular completo y reparación de coartación aortica en un paciente con canal Atrioventricular completo y otro con comunicación interventricular y lesiones obstructivas múltiples izquierdas). En las categorías de riesgo 2, 3, 4 y 6 se observó una tendencia, sin alcanzar significancia estadística, a la disminución de la MO. Esta disminución podría deberse, entre otras razones, a la mayor experiencia adquirida por el equipo multidisciplinario involucrado en el cuidado de estos pacientes.

Al comparar los resultados de nuestro último período con lo reportado por las sociedades cardioquirúrgicas internacionales (CHSS y STS) observamos que la distribución de la complejidad quirúrgica de nuestros pacientes fue similar⁹. En las tres series las CC de bajo riesgo correspondieron al 51,9-53,5%, las de riesgo intermedio al 40,1-44% y las de riesgo alto al 4,9-6,4% del total de CC. La MO global de nuestra serie es comparable a la reportada por la STS y mayor a la reportada por la CHSS (RT= 1,65; P=0,013). Sin embargo, la MO observada en las diferentes categorías de riesgo en forma individual no mostró diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las dos sociedades cardioquirúrgicas internacionales.

En las últimas dos décadas se han intentado desarrollar métodos de estratificación de riesgo de MO en pacientes pediátricos operados de cardiopatías congénitas, siendo la puntua-

ción RACHS-1 la más utilizada y validada en la literatura internacional¹²⁻¹⁴. Esta puntuación es de gran utilidad para evaluar el rendimiento de un centro cardioquirúrgico, permite determinar en cuales categorías de riesgo se concentra la MO y comparar en forma más objetiva los resultados obtenidos en diferentes centros cardioquirúrgicos. Sin embargo, este sistema de puntuación no permite determinar la MO de pacientes individuales ya que no incorpora otras variables reconocidas como determinantes de mortalidad (edad gestacional, edad al momento de la CC, peso nacimiento, malformaciones extracardíacas asociadas, entre otras)¹⁵. Por esta razón se han desarrollado otros métodos de estratificación de riesgo los cuales incorporan estas variables, como la puntuación Aristotle, pero a costa de un aumento de la complejidad del método y sin mejorar en forma significativa su valor predictivo^{11, 16-17}. El presente estudio es el primer reporte de nuestro país sobre MO en pacientes menores de 18 años portadores de cardiopatías congénitas sometidos a CC en el cual se incluye algún método de estratificación de riesgo quirúrgico. En nuestro medio, la puntuación RACHS-1 mostró ser una herramienta confiable, objetiva y fácil de aplicar. Además, permitió evaluar la calidad de nuestra atención de salud, su variación en el tiempo y compararnos con otras instituciones reconocidas internacionalmente (CHSS y STS).

Limitaciones del Estudio:

El presente estudio posee las limitaciones propias de un estudio de cohorte no concurrente en el cual se realizó un análisis retrospectivo de los datos. Además, existen otras variables que no incorporamos en nuestro análisis y que son reconocidas como determinantes de la MO (peso de nacimiento, prematuridad, malformaciones extracardíacas/síndromes genéticos, duración de la CEC y tiempo de clampaje aórtico) o útiles para evaluar la calidad de un programa cardioquirúrgico (mortalidad tardía, morbilidad asociada a la CC, evaluación de resultados neurológicos y calidad de vida). Nos parece importante incorporar estas variables en futuros análisis de resultados quirúrgicos en nuestro centro.



Conclusión: Nuestra MO global de pacientes menores de 18 años sometidos a CC de cardiopatías congénitas fue 5,9%. La puntuación RACHS-1 fue fácil de aplicar y permitió identificar grupos de mayor riesgo de MO. A lo largo del periodo estudiado hubo una disminución significativa de la MO (8,1% al 4,7%). Al comparar nuestros resultados con series internacionales observamos similar distribución en la complejidad de los procedi-

mientos realizados y MO.

Agradecimientos: Nuestros agradecimientos al Dr. Claudio Arretz, quien contribuyó activamente al desarrollo de la cirugía cardíaca pediátrica en nuestro país e Institución y participó en las cirugías de un número importante de los pacientes analizados en este trabajo.

Referencias:

1. WELKE KF, SHEN I, UNGERLEIDER RM. Current assessment of mortality rates in congenital cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:164–71.
2. WELKE KF, KARAMLOU T, UNGERLEIDER RM, DIGGS BS. Mortality rate is not a valid indicator of quality differences between pediatric cardiac surgical programs. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:139-44
3. KANG N, COLE T, TSANG V, ELLIOT M, DE LEVAL M. Risk stratification in paediatric open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:3–11.
4. JENKINS KJ, GAUVREAU K, NEWBURGER JW, SPRAYT, MOLLER JH, IEZZONI L. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:110-8.
5. JENKINS KJ, GAUVREAU K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:97–104.
6. DE CAMPLI WM, BURKE RP. INTERINSTITUTIONAL Comparison of Risk-Adjusted Mortality and length of stay in congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:151–7.
- 7.- BOETHIG D, JENKINS KJ, HECKER H, THIES WR, BREY-MANN T. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:12–7.
- 8.- AL-RADI O, HARRELL FE JR, CALDARONE CA. Case complexity scores in congenital heart surgery: a comparative validation study of the Aristotle Basic Complexity score and the Risk Adjusted Congenital Heart Surgery (RACHS-1) system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 865–75.
9. WELKE KF, DIGGS BS, KARAMLOU T, UNGERLEIDER RM. Comparison of Pediatric Cardiac Surgical Mortality Rates



- From National Administrative Data to Contemporary Clinical Standards. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:216–23.
10. REGISTRO CIVIL E IDENTIFICACIÓN DE CHILE. Disponible en: <http://www.registrocivil.cl>
 11. JACOBS JP, JACOBS ML, LACOUR-GAYET FG, JENKINS KJ, GAUVREAU K, BACHA B, et al. Stratification of Complexity Improves the Utility and Accuracy of Outcomes Analysis in a Multi-Institutional Congenital Heart Surgery Database: Application of the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) and Aristotle Systems in the Society of Thoracic Surgeons (STS) Congenital Heart Surgery Database. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:1117-1130.
 12. ITHURALDE M, FERRANTE D, SEARA C, ITHURALDE A, BALLESTRINI M, GARCIA M, et al. Análisis de la mortalidad y distribución de procedimientos de cirugía de cardiopatías congénitas utilizando el método de ajuste de riesgo RACHAS-1. *Rev Argent Cardiol*. 2007; 75: 179 -184.
 13. BOETHIG D, JENKINS KJ, HECKER H, THIES WR, BREY-MANN T. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 12 - 7.
 14. LARSEN SH, PEDERSEN J, JACOBSEN J, JOHNSEN SP, HANSEN OK, HJORTDAL V. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of stay in a Danish population of children operated for congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28:877- -881.
 15. COSTELLO JM, POLITO A, BROWN DW, MCELDRATH TF, GRAHAM DA, THIAGARAJAN RR, et al. Birth before 39 weeks' gestation is associated with worse outcomes in neonates with heart disease. *Pediatrics*. 2010;126:277-84.
 16. LACOUR-GAYET F, CLARKE D, JACOBS J, COMAS J, DAEBRITZ S, DAENEN W, et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 911-924.
 17. AL-RADI O, HARRELL JR F, CALDARONE CH, MC-CRINDLE B, JACOBS J, WILLIAM M, et al. Case complexity scores in congenital heart surgery: A comparative study of the Aristotle Basic Complexity score and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133: 865-874.



Nitroprusiato: una droga confiable para la estimación de la reserva de flujo fraccional coronario

Dante Lindefeld^{1,2,3}, José Díaz¹, Rosa Cardenal¹, Antonio Gómez-Menchero¹, Carlos Sánchez-González¹, Jessica Roa-Garrido¹, Amit Sanghvi¹, José Winter^{2,3}, Nicolás Veas^{2,3}, Osvaldo Pérez^{2,3}, Manuel Méndez^{2,3}, Eduardo Guarda², Alejandro Martínez².

¹ Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva - España.

² División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago - Chile.

³ Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago - Chile.

Recibido 15 de diciembre 2013 / Aceptado 12 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 20-26

Resumen: La angiografía coronaria permanece como “gold standard” para el diagnóstico y toma de decisiones en la enfermedad coronaria. Sin embargo, la significación de lesiones con estenosis de 50-70% es difícil. La medición de la reserva de flujo fraccional (FFR) es una herramienta útil para dilucidar esta interrogante. Generalmente se usa adenosina (A) en bolo intracoronario para inducir máxima vasodilatación y hay poca evidencia para drogas alternativas con este objeto. En este estudio evaluamos el uso de nitroprusiato (N) como droga alternativa.

Métodos y Resultados: Se efectuó un estudio clínico aleatorizado. A (120 ug IC) y posteriormente N (50 ug IC), o vice-versa, se usaron para evaluar cada lesión. Se evaluaron 60 lesiones en 44 pacientes (24 hombres) de 63.5 ± 9.6 años, con masa corporal 28.95 ± 3.32 kg/m². Las lesiones se localizaron en arteria descendente anterior en 46.7%, coronaria derecha en 26.7%, circunfleja en 11.7% y 13.9% en las otras arterias. La estenosis coronaria promedio evaluada por

angiografía cuantitativa fue 49.5% (95% CI: 46.5 - 52.5%). La presión arterial media (PAM) basal fue similar en ambos grupos (pre - A: 106.5 ± 18.2 mmHg, pre - N: 105.6 ± 18.8 mmHg, NS) o después de A, pero se observó un descenso transitorio después de NP (descenso promedio de 12.5 mmHg, 95% CI: 9.2 a 15.7 mmHg, $2p < 0.001$). Este efecto estaba asociado a la hiperemia prolongada lograda con N. (duración de hiperemia con N: 39.2 ± 8.7 s., y con A of 15.3 ± 3.2 s. $2p < 0.001$). Hubo excelente correlación entre los resultados de A y de N respecto de FFR ($r 0.986$). Se observó sólo 1 caso de hipotensión sintomática con N. cuatro pacientes con A y 2 con N desarrollaron angina. Además, 10 pacientes desarrollaron bloqueo A-V transitorio con A y ninguno con N.

Conclusión: El N en bolo intracoronario es una intervención segura y confiable para la determinación del FFR coronario. La vasodilatación más sostenida después del N puede simplificar el procedimiento y evitar algunas de las limitaciones observadas con A.

Correspondencia:

Dante Lindefeld, MD, MSc. División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
dslindelf@puc.cl



Nitroprusside: A Reliable Drug For Fractional Flow Reserve Assessment

Coronary angiography remains the gold standard for diagnosing coronary artery disease and making therapeutic decisions. However the significance of intermediate lesions (between 50-70%) is difficult to evaluate. Fractional flow reserve (FFR) measurement is an important tool for the evaluation of these lesions. To achieve maximum vasodilatation, Intracoronary (IC) bolus or a continuous intravenous infusion of (A) is usually used. There is very little data for an alternative drug. The aim of this study was to evaluate Sodium nitroprusside (N) 50 μ g IC bolus as an alternative to A for to determine FFR.

Method and Results: A multicentric, randomized clinical trial was conducted. A, (120 μ g IC) and subsequently N (50 μ g IC) or vice versa was used for every lesion.

60 coronary lesions were evaluated in 44 patients (24 men and 20 women), mean age 63.5 ± 9.6 years and BMI 28.95 ± 3.32 kg/m². The lesions were located in the left anterior descending artery in 46.7% of patients, the right coronary in 26.7%, the circumflex in 11.7% and others in 13.9%. Mean coronary artery stenosis as assessed by quantitative coronary angiography (QCA) was 49.5% (95% CI: 46.5 - 52.5%). The mean arterial pressure (MAP) was similar in groups at baseline. (pre

- A: 106.5 ± 18.2 mmHg, pre - N: 105.6 ± 18.8 mmHg, NS), or after A, but there was a transient decrease in MAP when N was administered (average decline of MAP: 12.5 mmHg, (95% CI: 9.2 to 15.7 mmHg, $2p < 0.001$). This effect was due to the prolonged hyperemia time achieved with the drug (hyperemia duration with nitroprusside 39.2 ± 8.7 sec. and with adenosine of 15.3 ± 3.2 sec. $2p < 0.001$). We could demonstrate an excellent correlation between IC nitroprusside and IC adenosine with regard to FFR measurement, (correlation coefficient = 0.986, $p < 0.001$). Only one case of transient symptomatic hypotension with nitroprusside was observed. Angina developed in 4 patients with adenosine as against only 2 patients with nitroprusside. In addition, 10 patients developed symptomatic Atrio-ventricular block (AV block) with adenosine as against none with nitroprusside.

Conclusion: IC bolus of nitroprusside is a safe and reliable alternative to induce hyperemia for FFR measurement. The more sustained vasodilatation and hyperemic response with nitroprusside can help to simplify the procedure and obviate the limitations seen with adenosine.

Keywords: Fractional flow reserve, coronary, adenosine, nitroprusside.

Introducción: La angiografía coronaria permanece como "gold standard" para el diagnóstico y toma de decisiones en la enfermedad coronaria. Sin embargo, la interpretación de la severidad de lesiones con estenosis entre 50-70% es compleja, por lo cual se han explorado diversas técnicas para definir si la estenosis tiene implicancia funcional o no. Una de las más exploradas es la reserva de flujo fraccional (FFR), que es un método altamente específico para estimar la severidad funcional de las estenosis coronarias y su potencial isquémico. Se calcula como la razón entre la presión coronaria distal a la estenosis y la presión aórtica, en condiciones de hiperemia máxima. Por ello, obtener una dilatación máxima en la micro circulación coronaria es requisito para medir FFR. Comúnmente, ello se obtiene con la inyección intracoronaria de un bolo

de adenosina (A).¹⁻⁴

La administración intravenosa de adenosina (A) se ha usado para obtener hiperemia sostenida y registrar las diferencias de presión a través de una estenosis arterial. Sin embargo, ello es complejo y asociado a mayores efectos colaterales que la inyección intracoronaria. Esta última conduce a una hiperemia de corta duración, insuficiente para obtener un registro de retirada, pero suficiente para la evaluación de lesión únicas y cortas⁵⁻¹⁰.

La papaverina intracoronaria es otra alternativa para crear hiperemia, pero tiene la posibilidad de inducir taquicardia ventricular polimorfa¹¹⁻¹⁵. También se ha explorado el uso de regadenoson, pero su uso no es práctico en el laboratorio de hemodinamia por diferentes motivos⁶.

El Nitroprusiato sódico (N) se presenta como una alternativa atractiva, ya que logra inducir una hiperemia más pro-



longada a través de la donación de óxido nítrico. Sin embargo, existe escasa información sobre la dosis requerida, la confiabilidad y la seguridad de su uso¹⁷⁻²². El propósito de este estudio fue investigar la precisión de la medición de FFR con bolo de N en comparación al uso tradicional de la A.

Material y métodos

El estudio se diseñó como un ensayo clínico multicéntrico, pareado aleatorizado. Estimamos el FFR en 60 lesiones coronarias de magnitud intermedia, en 44 pacientes consecutivos referidos a coronariografía por indicación clínica. El estudio se efectuó entre 2010 y 2011 en un centro en España y 2 en Chile.

El objetivo principal fue evaluar la confiabilidad diagnóstica (grado de concordancia) del FFR medido con bolo intracoronario de N (50ug), comparado con el medido usando A (120 ug). Los objetivos específicos fueron determinar el grado de concordancia diagnóstica entre N y A como análisis dicotómico ($FFR \leq 0.80$ anormal o $FFR > 0.80$ normal), por una parte, y como variable continua por otra.

Como objetivos secundarios se evaluaron los períodos de “inicio” de efecto, “máximo” efecto y “duración” de efecto atribuible a la hiperemia inducida por ambas drogas y la respuesta de la presión arterial media pre y post administración de las drogas. Asimismo, se estudiaron los efectos indeseados y síntomas asociados a la administración de A y de N.

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética Científica de los Centros involucrados.

El FFR fue medido mediante un protocolo ya descrito², usando un catéter guía 6F, un alambre guía de 0.014” (PressureWire, Radi Medical Systems, Uppsala, Sweden). Se administró un bolo intracoronario de 200 ug de nitroglicerina antes de la inyección de A o de N. Cada lesión a evaluar fue aleatorizada para recibir A (120 ug) o N (50 ug) y posteriormente se repitió la medición invirtiendo el orden de administración de las drogas. Entre la administración de cada droga se permitió un período de blanqueo o lavado de 2 minutos.

Se estimó necesaria una muestra de 60 lesiones intermedias, fijando un coeficiente kappa de 0.95, odds ratio diagnóstico de 20% y precisión de 10% absoluta, con 95% de confianza. Se incluyeron a todos los pacientes referidos a coronariografía diagnóstica o terapéutica en quienes se demostraran lesiones intermedias, cualquiera fuere el sexo. El valor más bajo de FFR obtenido con cualquiera de las drogas fue usado para determinar la necesidad de intervención.

Se excluyeron pacientes con enfermedad difusa en el vaso evaluado, bypass aortocoronario, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca descompensada o disfunción VI severa ($FE < 40\%$), enfermedad valvular severa, hipertensión pulmonar moderada o severa, asma o EPOC, o presencia de defectos de conducción aurículo-ventricular.

Análisis estadístico. Los datos se presentan como promedios \pm DE, mediana (rangos intercuartílicos) o proporciones. Como test de significación se usó t de Student (o Fischer). Para comparaciones relacionadas con FFR se dicotomizó la variable con punto de corte en 0.80 y se evaluó la concordancia diagnóstica con el índice Kappa. En el análisis de la variable continua se empleó el test de r de Pearson. También se utilizó el test de Bland Altman y las gráficas de supervivencia – acuerdo (survival – agreement plots) de Kaplan Meier. La significancia estadística se fijó en alfa 0.05.

Resultados

Se evaluaron 60 lesiones coronarias en 44 pacientes (24 de ellos hombres). La edad promedio fue 63.4 ± 9.6 años, el IMC 28.9 ± 3.3 Kg/m².

La distribución de las lesiones fue: descendente anterior 46.7%; coronaria derecha 26.7%, circunfleja 11.7% y otras 13.9%. El grado de estenosis, definido por angiografía cuantitativa (QCA) fue $49.5 \pm 11.5\%$ (CI 95%: 46.5 – 52.5%).

La presión arterial media (PAM) basal fue similar en ambos grupos (A 106.5 ± 18.2 mmHg y N 105.6 ± 18.8 mmHg, $p = NS$). No hubo caída significativa de la PAM después de la inyección de A. La PAM disminuyó después de inyectar N en promedio 12.5 mmHg \pm 12.7 mmHg (CI 95%: 9.2 a 15.7 mmHg, $2p < 0.001$). La duración de la hiperemia inducida por N fue mayor que la inducida por A (39.2 ± 8.7 seg vs 15.3 ± 3.2 seg, $2p < 0.001$) (Figura 1) (Fotografía 1 y 2).

No hubo diferencia significativa en el FFR promedio medido por A vs N (0.87 ± 0.73 vs 0.87 ± 0.73 , respectivamente) (Figura 2). El nivel de consenso diagnóstico entre ambas mediciones, con FFR dicotomizado (anormal/normal) fue alta con Kappa = 1, $p < 0.001$. La correlación lineal entre ambas mediciones fue de $r = 0.986$, $p < 0.001$. (Figura 3) y también se obtuvo un alto índice de acuerdo diagnóstico con FFR como variable continua con el coeficiente de correlación intraclase = 0.993, $p < 0.001$. Además, aceptando solo una diferencia de 0.02 puntos de FFR se logra un acuerdo diagnóstico $> 90\%$ (dispersión \pm 2DS) entre ambas mediciones de FFR con A y N (Figura 4 y 5).

Hubo sólo un caso de hipotensión transitorio con N. Hubo

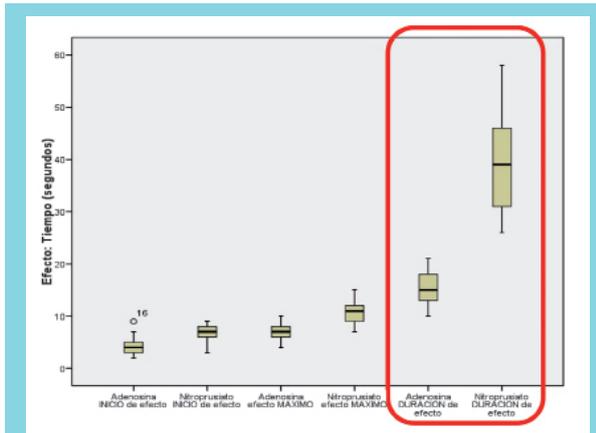


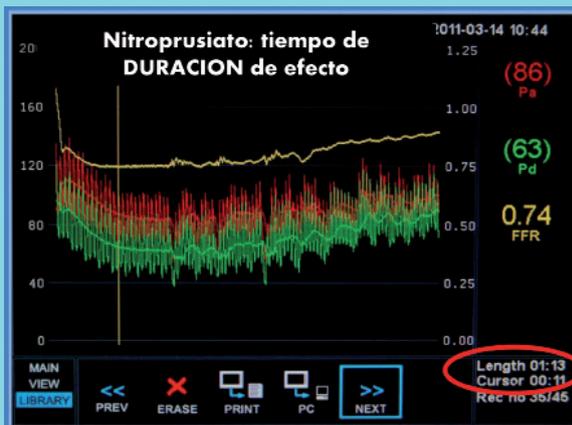
Figura 1: Comparación de los periodos hiperemia con A y N: INICIO de efecto, efecto MAXIMO y DURACION de efecto: (duración: 39.2 ± 8.7 seg para N vs 15.3 ± 3.2 seg para A, diferencia media de 24 ± 7.6 seg. CI 95%: 22.2 a 26.8 seg, $2p < 0.001$).

4 casos de angina con A y 2 con N. Diez pacientes desarrollaron bloqueo AV de primer grado transitorio con A, y ninguno con N.

Discusión

Estos resultados muestran una alta precisión diagnóstica del N al compararla a A durante la evaluación funcional de lesiones coronarias intermedias.

En el estudio FAME se demostró que la evaluación de severidad funcional de lesiones intermedias con infusión de adenosina y resultados de $FFR \leq 0.80$ llevaban a una mejor decisión terapéutica que la basada solo en la estimación angiográfica^{23,24}. Por ello, usamos el punto de corte de FFR 0.80 (anormal/normal) para evaluar el grado de concordancia entre mediciones con A y N.



Fotografía 1: Se observa la caída de la PAM y el efecto prolongado del bolo intracoronario de Nitroprusiato.

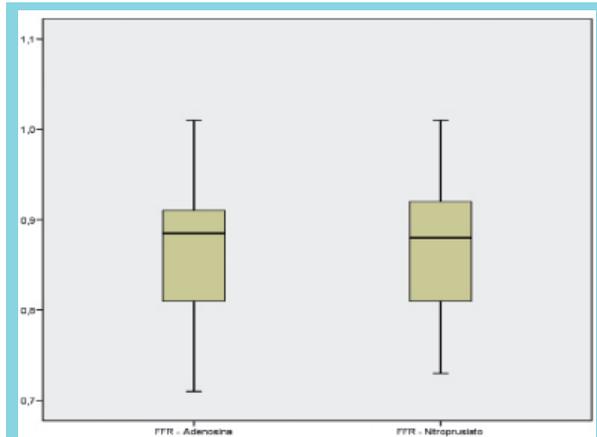
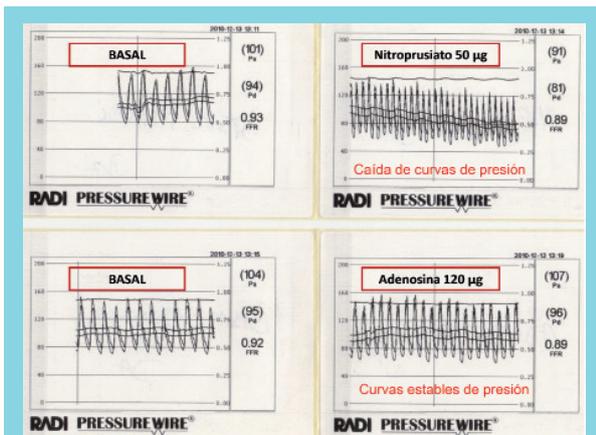


Figura 2: comparación del promedio de FFR con A y N: 0.866 ± 0.734 vs 0.868 ± 0.729 , respectivamente. Los valores obtenidos por ambos métodos son muy similares.



Fotografía 2: Comparación de registros de FFR basales y después de la administración de 50ug de Nitroprusiato y 120 ug de Adenosina efectuados en la lesión de un mismo paciente.

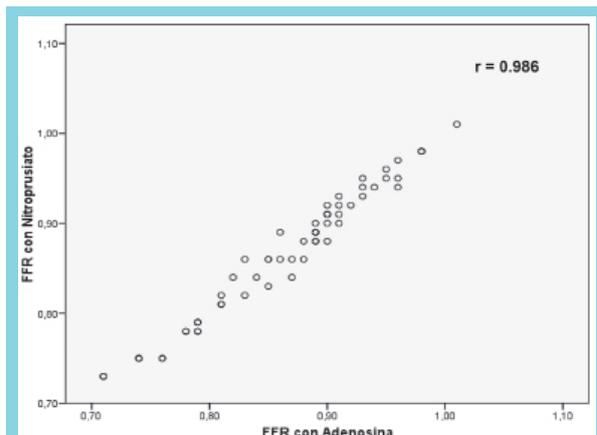


Figura 3: Correlación lineal de los efectos de A y N ($r=0.986$, $p < 0.001$). Demostrando la excelente relación lineal entre ambas variables.

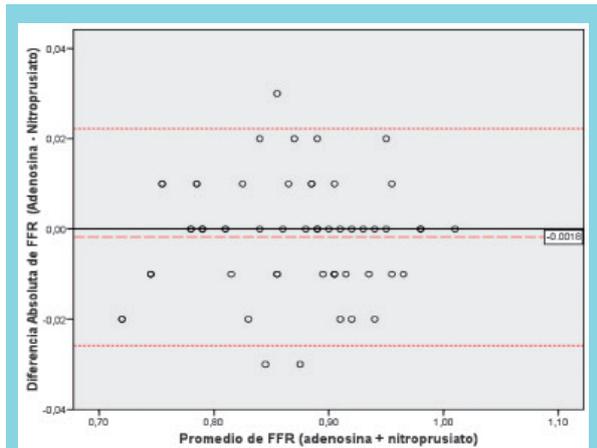


Figura 4: Se muestra la pequeña diferencia sistemática para las medias de FFR (sesgo relativo: A 0.0018 menor a N) y un alto acuerdo diagnóstico entre las mediciones efectuadas con N y con A al aceptar 0.02 puntos de FFR de diferencia (más de 95% de los resultados dentro de $\pm 2DS$).

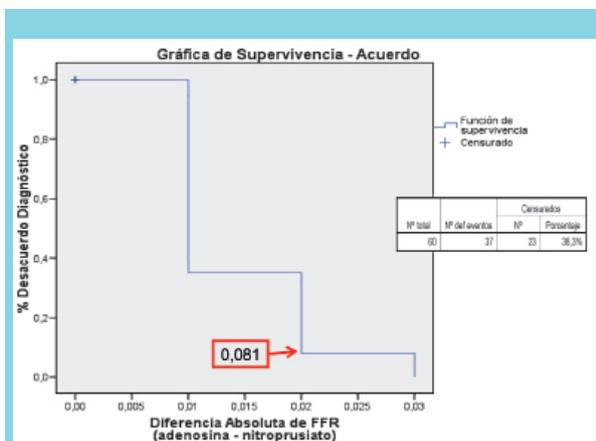


Figura 5: Se obtiene un acuerdo diagnóstico > 90% ($\pm 8\%$ de desacuerdo) aceptando solo 0.02 puntos de desacuerdo entre las mediciones de FFR con ambas drogas.

La afirmación de que la medición de FFR por N es totalmente comparable a la obtenida con A quedó bien sustentada en el alto coeficiente kappa en la evaluación dicotómica como en el alto coeficiente de correlación intraclase basado en modelos de ANOVA, para la correlación de FFR-A y FFR-N con sus valores continuos.

Del mismo modo el análisis; siguiendo el método de Bland-Altman y gráficas de supervivencia – acuerdo de Kaplan Meier, mostró una mínima diferencia de la media de FFR (A 0.00183 menor que N) distribuida en forma aleatoria y tan solo 0.02 puntos de FFR para tener un acuer-

do diagnóstico mayor al 90% entre ambas mediciones. Parham et al, mostró excelente correlación del FFR medido con A comparado con el medido con N, tanto a dosis de 0.6 como a 0.9 ug/kg de N. La dosis de 0.9 ug indujo más episodios de hipotensión sintomática¹⁹. Rudzinski et al comunicaron un alto grado de precisión diagnóstica del bolo intracoronario de N comparado con la infusión IV de A. En este estudio la dosis de N equivalió a 1.25 ug/kg y se asoció a significativa caída de la presión arterial²². En nuestro estudio, empleando 0.6 ug/kg de nitroprusiato hubo solo moderados cambios de la PA, asintomáticos. Sin embargo, es posible que sea conveniente un estudio dirigido a precisar la dosis óptima de N.

Respecto de A, tanto Leone et al²¹ como De Luca et al⁹ mostraron que cambios de hasta 600 ug en bolo intracoronario se asociaron a muy pequeñas diferencias en el FFR medido, insuficientes para cambiar la categoría de severidad de la estenosis.

Un aspecto importante a considerar al comparar N con A en bolo intracoronario para medir FFR, se relaciona con la duración de la hiperemia inducida por cada droga. Si bien la A es de efecto más rápido, la duración de la hiperemia es menor, lo que impide efectuar registros de retirada. Por otra parte, si bien la A infundida intravenosa es considerada como “gold standard” para medir FFR, el procedimiento se torna más prolongado, eleva los costos, y puede producir efectos adversos desagradables para el paciente. Además, está contraindicada en sujetos con broncoconstricción reactiva y en aquellos con trastornos avanzados de conducción al ECG.

En contraste, el N es de menor costo, y su administración intracoronaria acorta el procedimiento. La hiperemia más sostenida con N (diferencia media de 24 ± 7.6 seg, CI 95%: 22.2 a 26.8 seg, $2p < 0.001$) permite en muchos casos efectuar un registro de retirada y se puede intuir el inicio y efecto de la hiperemia inducida con N al observar la caída de las curvas de presiones, “el efecto visible del N”. (Fotografía 1 y 2).

Aunque la limitación del presente estudio fue el no comparar N intracoronario con A intravenosa considerada “gold standard” para la medición de FFR, podemos argumentar que múltiples estudios demostraron la alta correlación entre la A intracoronaria con la infusión endovenosa para evaluar lesiones simples en las cuales no era necesario hacer un registro de retirada.

En conclusión, la administración de N por vía intracoronaria en bolo es un procedimiento seguro y confiable para la estimación de FFR. Tiene la ventaja de una hiperemia más prolongada y de menores efectos colaterales.



Referencias:

1. PIJLS NH, VAN SON JA, KIRKKEIDE RL, DE BRUYNE B, GOULD KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354 – 67.
2. PIJLS NH1, VAN GELDER B, VAN DER VOORT P, PEELS K, BRACKE FA, BONNIER HJ, et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183 – 3196.
3. PIJLS NH1, DE BRUYNE B, PEELS K, VAN DER VOORT PH, BONNIER HJ, BARTUNEK J KOOLEN JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703 – 1708.
4. HAU WK. Routine pressure-derived fractional flow reserve guidance: From diagnostic to everyday practice. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 240 – 245.
5. JEREMIAS A1, WHITBOURN RJ, FILARDO SD, FITZGERALD PJ, COHEN DJ, TUZCU EM, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperaemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000; 140: 651 – 657.
6. MURTAGH B, HIGANO S, LENNON R, MATHEW V, HOLMES DR JR, LERMAN A. Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am Heart J* 2003; 146: 99 – 105.
7. DE BRUYNE B1, PIJLS NH, BARBATO E, BARTUNEK J, BECH JW, WIJNS W, HEYNDRIKX GR. Intracoronary and intravenous adenosine 50'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast media to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003; 107: 1877 – 83.
8. LOPEZ-PALOP R, SAURA D, PINAR E, LOZANO I, PÉREZ-LORENTE F, PICÓ F, et al. Adequate intracoronary adenosine doses to achieve hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve: A dose response study. *Heart* 2004; 90: 95 – 96.
9. DE LUCA G, VENEGONI L, IORIO S, GIULIANI L, MARCINO P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4: 1079 – 84.
10. CASELLA G1, LEIBIG M, SCHIELE TM, SCHREPF R, SEELIG V, STEMPFLE HU, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004; 148: 590 – 595.
11. KERN MJ, DELIGONUL U, SEROTA H, GUDPATI C, BUCKINGHAM T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: Analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 229 – 236.
12. CHIRSTENSEN CW, ROSEN LB, GAL RA, et al. Coronary vasodilator reserve. Comparison of the effects of papaverine and adenosine on coronary flow, ventricular function, and myocardial metabolism. *Circulation* 1990; 83: 294 – 303.
13. VROLIX M, PIESENS J, DE GEEST H. Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur Heart J* 1991; 12: 273 – 276.
14. INOUE T, ASAH1 S, TAKAYANAGI K, MOROOKA S, TAKABATAKE Y. QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology* 1994; 84: 9 – 13.
15. WILSON RF, WHITE CW. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am J Cardiol* 1998; 62: 1301 – 1302.
16. NAIR PK, MARROQUIN OC, MULUKUTLA SR, KHANDHAR S, GULATI V, SCHINDLER JT, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 1085 – 92.



17. YEH BK, GOSSELIN AJ, SWAYE PS, LARSEN PB, GENTSCH TO, TRAAD EA, et al. Sodium nitroprusside as a coronary vasodilator in man. Effect of intracoronary sodium nitroprusside on coronary arteries, angina pectoris and coronary blood flow. *Am Heart J* 1977; 93: 610 – 616.
18. BATES JN1, BAKER MT, GUERRA R JR, HARRISON DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue: evidence that reduction of the nitroprusside ion and cyanide loss are required. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: S157 –S165.
19. PARHAM WA1, BOUHASIN A, CIARAMITA JP, KHOUKAZ S, HERRMANN SC, KERN MJ. Coronary hyperaemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside. *Circulation* 2004; 109: 1236 – 1243.
20. MCGEOCH RJ, OLDROYD KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 71: 198 – 204.
21. LEONE AM, PORTO I, DE CATERINA AR, BASILE E, AU-RELIO A, GARDI A, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprusiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 402 – 8.
22. RUDZINSKI W, WALLER AH, RUSOVICI A, DEHNEE A, NASUR A, BENZ M, et al. Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 81: 540 – 4.
23. TONINO PA1, DE BRUYNE B, PIJLS NH, SIEBERT U, IKENO F, VAN' T VEER M, et al. for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 15: 213 – 24.
24. PIJLS NH1, FEARON WF, TONINO PA, SIEBERT U, IKENO F, BORNSCHEIN B, et al. for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow – up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177 – 84.



Eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Arnaldo Marín¹, Víctor Neira², Andrés Aizman³, Alejandro Paredes⁴, Soledad Palma⁵,
María Ruiz⁵, Javier Revello⁵, Samuel Zvaighaft⁵, Constanza Cea⁵, Ramón Corbalán⁶

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

1. Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Residente de Cardiología, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Médico Internista, Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Cardiólogo, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
6. Cardiólogo, Profesor titular, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 18 de febrero 2014 / Aceptado 17 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 27-32

Introducción: Los pacientes con válvulas mecánicas cardíacas (VMC) representan una proporción significativa del total de pacientes que requieren anticoagulación. Sin embargo, hay pocos estudios que comparen la efectividad de la anticoagulación con distintos antagonistas de vitamina K (AVK).

Objetivo: Comparar la efectividad y seguridad del tratamiento con warfarina y acenocumarol en pacientes con VMC.

Métodos: Estudio observacional de pacientes en policlínico de anticoagulación UC sometidos a recambio valvular entre los años 2005 y 2013. Se estandarizó las dosis de AVK con software Isaza Hytwin Biostac 2.0. Se evaluaron registros de hemorragia mayor y menor (seguridad) y accidentes vasculares y embolías sistémi-

cas (efectividad). La efectividad se analizó mediante el tiempo en rango terapéutico (TTR) con método de Rosendaal.

Resultados: Se incluyó 365 pacientes con edad promedio de $64,1 \pm 13,2$ años, 53,9% de sexo femenino. El seguimiento promedio fue de $33,3 \pm 18$ meses; La mortalidad registrada fue 2,1%. El promedio de TTR fue $68 \pm 13,3\%$ (recambio aórtico TTR $66,1 \pm 12,6\%$, recambio mitral TTR $65,8 \pm 13,8\%$ y recambio mitro-aórtico TTR $61,2 \pm 12\%$). Acenocumarol presentó un TTR menor que warfarina ($65,1 \pm 13,1$ vs. $71,2 \pm 13,6$, $p = 0,001$), sin aumento del riesgo de complicaciones.

Conclusión: Aunque warfarina ofrece un mejor perfil de TTR, no existen diferencias significativas en la eficacia o seguridad al compararla con acenocumarol.

Correspondencia:

Arnaldo A. Marín Valdés
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Hospital Clínico Universidad Católica,
aamarinv@gmail.com



Safety and efficacy of anticoagulation with vitamin K antagonists in patients with prosthetic heart valves

Background: Patients with cardiac mechanical valves (MHV) represent a significant proportion of all patients requiring anticoagulation. However, there are few studies comparing safety and efficacy of different vitamin K antagonists (VKA). Aim: To compare the efficacy and safety of warfarin and acenocoumarol in patients with MHV.

Methods: Observational study of patients who had a mitral and/or aortic valve replacement between 2005 and 2013, followed at the Catholic University anticoagulation clinics. VKA dose adjustments were performed using the Isaza Hytwin Biostac 2.0 software. Major and minor bleeding (safety) and stroke and systemic embolism (effectiveness) were evaluated. The efficacy was estimated by the time in therapeutic range (TTR) with the Rosendaal method.

Results: 365 patients were included with a mean age of 64.1 ± 13.2 years, 53.9% of them were females. Mean follow-up was 33.3 ± 18 months. Overall mortality rate was 2.1%, which is similar to that of patients treated with VKA for other reasons. The average TTR was $68 \pm 13.3\%$ ($66.1 \pm 12.6\%$ for aortic valves, $65.8 \pm 13.8\%$ for mitral valves and $61.2 \pm 12\%$ for aortic and mitral valves). TTR was lower with acenocoumarol compared to warfarin (65.1 ± 13.1 vs 71.2 ± 13.6 , $p = 0.001$). However, the risk of complications was not different between groups.

Conclusions: Although warfarin provides a better profile of TTR, there were no significant differences in efficacy or safety when compared with acenocoumarol.

Key Words: anticoagulant treatment, vitamin K antagonists, cardiac valve prosthesis.

Introducción: Las enfermedades valvulares afectan a más de cien millones de personas en el mundo¹. En los últimos 50 años, se han llevado a cabo cuatro millones de reemplazos valvulares, siendo aún el tratamiento definitivo para la mayoría de los pacientes con valvulopatías. En la actualidad se realizan cerca de 280.000 reemplazos cada año a nivel mundial, 90.000 en Estados Unidos y 50.000 en Europa^{1,2,3}, los cuales utilizan prótesis biológicas y/o mecánicas. Los pacientes con prótesis mecánicas, son un grupo con alto riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas, tales como embolías sistémicas, siendo la más frecuente la embolia cerebral y trombosis valvulares, con una incidencia de 0,6-2,3% paciente/año y 0,3-1,3% paciente/año, respectivamente^{1,2,4}.

Es por ello que dentro del manejo a largo plazo de estos pacientes, está indicado el tratamiento anticoagulante de por vida². Éste se lleva a cabo por vía oral, por medio de

antagonistas de la vitamina K (AVK), siendo warfarina y acenocoumarol los más utilizados en Chile. El efecto anticoagulante se logra con la selección del INR óptimo, considerando los factores de riesgo del paciente (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, episodio tromboembólico previo, entre otros) y la trombogenicidad de las prótesis, que depende del tipo, siendo mayor en las mecánicas frente a las biológicas y según su posición anatómica, y siendo mayor en ubicación mitral que aórtica, 4% versus 2% por año^{2,4,6,7}.

La razón internacional normalizada (INR, international normalized ratio) óptima ha ido disminuyendo con el paso de los años desde rangos 3,0-4,5 a valores menores, como 2,0-3,5. Asimismo, dado la incidencia mayor de eventos tromboembólicos en reemplazos mitrales que en aórticos, se ha tendido a indicar esquemas más altos en los primeros (2,5-3,5 en todos los modelos de válvulas vs 2,0-3,0 ó 2,5-3,5



dependiendo del modelo en válvulas aórticas^{2,4}. Sin embargo, algunos estudios muestran que ambos tipos de pacientes se beneficiarían de esquemas con rangos mayores (INR \geq 3,0), con similar disminución en eventos tromboembólicos para válvulas aórticas y mitrales (riesgo relativo, RR 0.73 y 0.74)⁴.

Lamentablemente, junto con la reducción del riesgo de eventos tromboembólicos, aumenta el riesgo de hemorragias secundarias a anticoagulación, representando ambas situaciones cerca del 75% de las complicaciones que experimentan estos pacientes⁹. El riesgo de hemorragia aumenta cuando los rangos de INR son mayores, siendo esta situación más frecuente en la válvula aórtica que mitral (14,89 x 1.000 vs 12,94 x 1.000 pacientes/año)⁴.

Otras revisiones de la literatura recomiendan que el TTR óptimo en tratamientos anticoagulantes para cualquier patología debería ser mayor a 65-70%, con lo que se lograría reducir significativamente la incidencia de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas^{14,20,21}.

El objetivo de este trabajo fue analizar la eficacia y seguridad de los antagonistas de la vitamina K en pacientes con prótesis valvulares a partir de la serie de pacientes con terapia anticoagulante oral de la Red de Salud UC. Siendo deseable contar con estudios randomizados controlados en el futuro.

Material y Método: Estudio observacional que incluyó a pacientes controlados en el policlínico de anticoagulación de la Pontificia Universidad Católica (PUC) sometidos a recambio valvular con válvulas mecánicas cardíacas (VMC) entre enero de 2005 y diciembre de 2013. Las dosis de antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron estandarizadas usando el software Isaza Hytwin Biostac 2.0. Las variables analizadas fueron: seguridad, definida por hemorragia mayor (cualquier evento que signifique riesgo vital, necesidad de transfusión o que cause una caída de 2% o más de hematocrito) y hemorragia menor (cualquier otro evento); efectividad, definida como accidentes vasculares y embolias sistémicas diagnosticados por médicos entrenados y tiempo en rango terapéutico (TTR: "time in therapeutic INR range") según AVK y tipo de recambio valvular. El análisis de efectividad (TTR) se llevó a cabo utilizando el método de Rosendaal²². Se incluyeron todos los pacientes (N = 365) a quienes se le efectuó un recambio valvular entre Enero de 2005 y Diciembre de 2013. Se excluyeron pacientes menores de 18 años y aquellos con control irregular en el policlínico o que se perdieran de seguimiento.

La eficacia del tratamiento se determinó por el tiempo en rango terapéutico (TTR) y la seguridad mediante el registro de sangramientos mayores o menores. También se determinó

la mortalidad durante el período de seguimiento.

Análisis de datos

Las variables fueron ingresadas a una base de datos diseñada en Epi Info® 3.5.3. La validación de datos y análisis estadísticos fueron realizados en el programa Stata® 10.1.

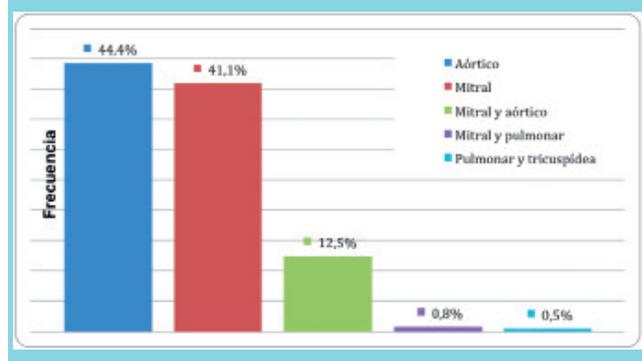
Se realizó una descripción de los pacientes en cuanto a características sociodemográficas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Se estimó el valor promedio y desviación estándar para variables continuas. Se utilizó test de "t" para comparar variables continuas y prueba de Chi2 para variables categóricas.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético Científico de la Escuela de Medicina.

Resultados: Se incluyeron 365 pacientes durante el período señalado, con edad promedio de $64,1 \pm 13,2$ años, 64% mujeres y 36% hombres. El seguimiento promedio fue $33,3 \pm 18$ meses. El 86,3% recibió acenocoumarol y el 13,4% warfarina, decisión que fue tomada por el equipo tratante. Adicionalmente, 7,6% de los pacientes recibían aspirina.

La gran mayoría de los pacientes tenían recambio mitral o aórtico aislado, y una menor proporción recambio mitro-aórtico. Muy pocos pacientes tenían asociadas otras operaciones valvulares (Figura 1). La causa del recambio valvular fue principalmente estenosis y/o insuficiencia valvular y hubo algunos casos en que la causa no aparece precisada (Figura 2).

Figura 1. Tipo de recambio valvular

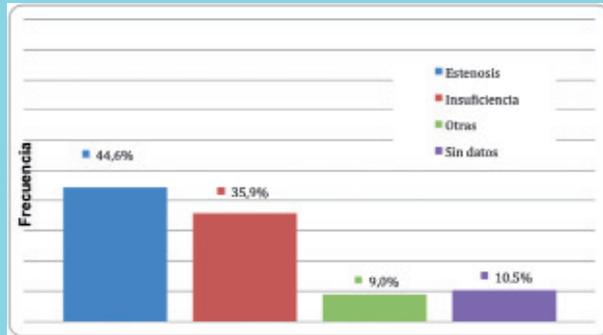


Dentro de las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular destacan hipertensión arterial, fibrilación auricular y la historia de accidente vascular encefálico (Tabla 1).

Con respecto a la eficacia del tratamiento, se observó un tiempo en rango terapéutico (TTR, time in therapeutic range) promedio de $68 \pm 13,3\%$, evidenciándose en pacientes con Acenocoumarol un TTR menor al observado con warfarina



Figura 2. Indicación del reemplazo valvular



(65,1 ± 13,1 vs 71,2 ± 13,6; p = 0,001).

El TTR observado según el tipo de recambio fue de 66,1 ± 12,6% para recambio valvular aórtico, 65,8 ± 13,8% para recambio valvular mitral y 61,2 ± 12% para recambio valvular mitro-aórtico, sin diferencias significativas en TTR promedio según tipo de recambio.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada

Factores de riesgo cardiovascular	%
Hipertensión arterial	44,1
Fibrilación auricular	37,8
Dislipidemia	30,4
Obesidad	28,7
Diabetes mellitus	23,4
Historia de ACV *	22,1
Insuficiencia cardíaca	17,5
Tabaquismo	16,4
Infarto agudo al miocardio antiguo	14,3
Flutter auricular	3,2

* ACV = accidente cerebrovascular

La mortalidad fue de 2,1%, similar a la de pacientes en tratamiento con AVK por otras causas. Tanto la incidencia de eventos hemorrágicos (equivalente a la seguridad), como la de eventos embólicos fueron bajas y no difirieron significativamente en el grupo tratado con acenocumarol comparado con el tratado con warfarina (Tabla 2 y 3).

Discusión: Nuestros resultados muestran que los pacientes con VMC que recibieron tratamiento anticoagulante con AVK mantienen un rango terapéutico óptimo adecuado y acorde con las recomendaciones internacionales^{14, 20, 21}. La warfarina presenta un mejor perfil de TTR que acenocuma-

Tabla 2. Seguridad del tratamiento anticoagulante oral con AVK: eventos hemorrágicos.
*Sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tipo de evento	Acenocumarol	Warfarina	Total
Hemorragia mayor (%)	2,7	2,5	2,7
Hemorragia menor (%)	10,4	10	10,2

Tabla 3. Efectividad del tratamiento anticoagulante oral con AVK. *Sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tipo de evento	Acenocumarol	Warfarina	Total
Accidente vascular encefálico (%)	1,1	1	1,08
Embolia sistémica (%)	0,54	0,48	0,5

rol (71,2 ± 13,6 vs 65,1 ± 13,1, p = 0,001), sin diferencias significativas en TTR promedio según tipo de recambio valvular.

La terapia anticoagulante oral (TACO) en este estudio muestra una incidencia de hemorragia mayor de 2,7% y de hemorragia menor de 10,2%. La incidencia de complicaciones trombóticas no mostró diferencias con lo descrito en la literatura^{1, 2, 4, 12, 13, 16, 17}.

La mayoría de los pacientes incluidos lograron un TTR óptimo. Esto puede explicarse porque fueron controlados periódicamente en un policlínico de TACO, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios, que señalan que aquellos pacientes que están TACO y no se controlan en policlínicos de anticoagulación, están 11% menos del tiempo en rango terapéutico²³.

Lo anterior destaca la importancia de la existencia de un programa y policlínico de TACO, donde se evalúe el riesgo y beneficio específico de cada paciente y se pueda realizar la educación respecto al uso del fármaco²⁴.

Los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos del factor Xa y factor IIa; Rivaroxaban y Dabigatrán, respectivamente), han mostrado ser eficaces en la reducción de complicaciones trombóticas en fibrilación auricular, sin embargo Dabigatrán ha mostrado aumento de complicaciones tromboembólicas y hemorragias comparado con warfarina, en pacientes con reemplazos valvulares²⁵. Por lo tanto, en la actualidad se debe continuar manejando a estos pacientes con antagonistas de la vitamina K, como warfarina y acenocumarol, que presentan bajas tasas de complicaciones mientras se mantengan con un TTR óptimo.



Referencias:

- 1 SUN JC, DAVIDSON MJ, LAMY A, EIKELBOOM JW. Anti-thrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends, *Lancet* 2009; 374: 565-76.
- 2 BONOW RO, CARABELLO BA, CHATTERJEE K, DE LEON AC, FAXON DP, FREED MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with valvular heart disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661.
- 3 BUTCHARD EG, GOHLKE-BÄRWOLF C, ANTUNES MJ, TORNOS P, DE CATERINA R, CORMIER B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*, 2005; 26:2463-71.
- 4 VINK R, KRAAIJENHAGEN RA, HUTTEN BA, VAN DEN BRINK RBA, DE MOL BA, BÜLLER HR, et al. The Optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2042-8.
- 5 VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F, ANTUNES MJ, BARÓN-ESQUIVIAS G, BAUMGARTNER H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. 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). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2451-2496.
- 6 LEIRIA TL, LOPES RD, WILLIAMS JB, KATZ JN, KALIL RAK, ALEXANDER JH. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J ThrombThrombolysis* 2011; 31:514-522.
- 7 SHAH N, DAWSON SL. Intracerebral haemorrhage, prosthetic valve and anticoagulation. *J R Soc Med*, 2004;97:129-30.
- 8 LITTLE SH, MASSEL DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7:CD003464.
- 9 CHRISTENSEN TD, ANDERSEN NT, ATTERMAN J, HJORTDAL VE, MAEGAARD M, HASENKAM JM. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves. *Eur J CardiothoracSurg* 2003; 23; 292-298.
- 10 EITZ T, SCHENK S, FRITZSCHE D, BAIRAKTARIS A, WAGNER O, KOERTKE H, et al. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:949-54.
- 11 CANNEGIETER SC, ROSENDAAL FR, BRIËT E. Thromboembolic and bleeding complications in patient with mechanical heart valve prosthesis. *Circulation*, 1994; 89: 635-41.
- 12 SALEM DN, STEIN PD, AL-AHMAD A, BUSSEY HI, HORSTKOTTE D, MILLER N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004; 126: 457S-482S.
- 13 DE CATERINA R, HUSTED S, WALLENTIN L, ANDREOTTI F, ARNESEN H, BACHMANN F, et al. Vitamin K antagonist in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working group on thrombosis – Task force on anticoagulants in heart disease Vitamin K antagonists in heart disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087-107.
- 14 WHITLOCK RP, SUN JC, FREMES SE, RUBENS FD, TEOH KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012; 141: e576S-600S
- 15 COUTINHO GF, PANCAS R, ANTUNES PE, ANTUNES MJ. Long-term follow-up of elderly patients subjected to aortic valve replacement with mechanical prostheses. *Interact Cardio-*



- vasc Thorac Surg, 2009; 9: 576-81.
- 16 ROMUALDI E, MICIELI E, AGENO W, SQUIZZATO A. Oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve and intracranial haemorrhage. A systematic review. *Thromb Haemost* 2009b; 101: 290-7.
 - 17 TORN M, CANNegiETER SC, BOLLEN WLEM, VAN DE MEER FJM, VAN DER WALL EE, ROSENDAAL FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valves prosthesis, atrial fibrillation, or myocardial infarction. A prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med*, 2009; 169:1203-9.
 - 18 RAHIMTOOLA SH. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 427-39.
 - 19 OLIVA BERINI E, GALÁN ÁLVAREZ P, PACHECO ONRUBIA AM. Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc)*, 2008; 131:96-97.
 - 20 KAATZ S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 61-6.
 - 21 PHILLIPS KW, ANSELL J. Outpatient management of oral vitamin K antagonists therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008; 6: 57-70.
 - 22 ROSENDAAL FR, CANNegiETER SC, VAN DER MEER FJM, BRIÉT E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 1993; 69: 236-9
 - 23 BAKER WL, CIOS DA, SANDER SD, COLEMAN CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 244-52.
 - 24 ANSELL JE, BUTTARO ML, THOMAS OV, KNOWLTON CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation guidelines task force. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 604-15.
 - 25 EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BRUECKMANN M, GRANGER CB, KAPPETEIN AP, MACK MJ, et al. REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013; 369:1206-14.



Factores asociados a INR fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K

María Ávila^{1A}, Cristian Papuzinski^{1A}, Sebastián Ahumada², Claudio Vidal³.

1 Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso

A Interno de Medicina, Universidad de Valparaíso

2 Servicio de Medicina Interna, Hospital Naval Almirante Nef

3 Departamento de Medicina, Universidad de Valparaíso

Recibido 22 de noviembre 2013 / Aceptado 4 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 33-37

Introducción: La terapia anticoagulante oral es una herramienta esencial para prevenir eventos tromboembólicos. Los fármacos más utilizados para este propósito son los antagonistas de vitamina K, cuyo efecto se monitoriza con el International Normalized Ratio (INR). Existen varios factores que afectan el nivel de anticoagulación.

Objetivo: Identificar los factores asociados a un INR fuera de rango terapéutico.

Metodología: Estudio observacional de corte transversal que analizó los datos de pacientes en TACO, controlados en un policlínico especializado del Hospital Naval Almirante Nef.

Resultados: Se analizaron los datos de 374 pacientes, correspondiendo 196 a hombres (52,4%). La edad promedio fue de 74 ± 12 años. Un total de 272 pacientes presentaron un INR en rango terapéutico (72,7%), 102 usuarios tenían un INR no adecuado para su patología

(27,3%). Los principales motivos asociados a un INR fuera de rango fueron: Olvido en la toma de medicamentos (35,3%), alteraciones dietarias (16,7%) e interacciones farmacológicas (14,7%). Se encontró asociación estadísticamente significativa con una edad > 80 años y un INR fuera de rango terapéutico ($p=0,03$).

Discusión: Los pacientes en TACO controlados en el policlínico especializado del Hospital Naval Almirante Nef, presentan una frecuencia mayor de INR dentro de rango terapéutico que lo reportado por la literatura. Los factores reportados como probables causas de presentar un nivel de anticoagulación fuera de rango terapéutico coinciden con los descritos en diversos estudios. Finalmente, queda de manifiesto la importancia del cuidado de los adultos mayores, dado que son los más susceptibles de presentar un control inadecuado, particularmente aquellos que tienen 80 o más años.

Correspondencia:
Cristian Papuzinski Aguayo
cpapuzinski@gmail.com



Factors determining inadequate INR values in patients receiving chronic anticoagulant treatment with vitamin K antagonists

Introduction: Oral anticoagulant therapy is an essential tool for prevention of thromboembolic events. The drugs most commonly used for this purpose are the vitamin K antagonists, which are monitored through the International Normalized Ratio (INR). Several factors affect the level of anticoagulation.

Aim: To identify factors associated with an INR outside the therapeutic range.

Methods: Cross-sectional observational study that analyzed data from patients in oral anticoagulant therapy, controlled at the anticoagulant clinic of the Almirante Nef Naval Hospital.

Results: We analyzed data from 374 patients, 196 of them men (52.4%). Mean age was 74 ± 12 years. 272 patients (72.7%) had an INR within the therapeutic range;

102 (27.3%) had an inadequate INR. Major factors associated with an INR out of range were: forgetting to take the medication (35.3%), alterations in diet (16.7%) and drug interactions (14.7%).

A statistically significant association was found between age over 80 years and an INR outside the therapeutic range ($p = 0,03$).

Conclusions: Patients followed for oral anticoagulant therapy at a specialized clinic have an INR within therapeutic range most of the time.

Factors reported as probable causes of inadequate INR were consistent with those described in several studies. Special attention should be paid to elderly patients, as they are the most susceptible to inadequate control.

Keywords: Oral anticoagulation, INR, therapeutic range.

Introducción: En la actualidad, el uso de fármacos anticoagulantes orales corresponde a una herramienta esencial para la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos en situaciones clínicas específicas, entre las cuales destacan la fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, algunas valvulopatías y miocardiopatías¹. Dentro de los fármacos disponibles para este propósito, los más utilizados son los antagonistas de la vitamina K, cuyo tratamiento es monitorizado utilizando el tiempo de protrombina, a través de una fórmula de estandarización denominada International Normalized Ratio (INR)².

Tener un INR sobre o bajo los niveles recomendados según la indicación específica, expone al paciente a un

mayor riesgo de presentar patología tromboembólica o complicaciones hemorrágicas, respectivamente^{1,3,4}. En la práctica clínica habitual, mantener un nivel de anticoagulación estable es difícil^{3,4}. En el mejor de los casos, en centros donde se han tomado las máximas precauciones, se logra que dos tercios de los pacientes se mantengan con INR en rango terapéutico⁵.

Se ha descrito en la literatura la existencia de factores que afectan la terapia anticoagulante oral (TACO)^{1,6} elevando la posibilidad de estar fuera de rango terapéutico, y como consecuencia, de sufrir eventos adversos⁶. Una de las principales asociaciones con INR fuera de dicho rango son las interacciones medicamentosas¹ y la edad de los pacientes^{1,4,7}, factores que toman especial relevancia en los



adultos mayores, quienes presentan múltiples comorbilidades, con el consecuente uso de un gran número de fármacos^{4,7}. La duración de la terapia anticoagulante, el nivel de educación de los pacientes respecto de su enfermedad y tratamiento, además de la ingesta de vitamina K, también intervienen en la estabilidad del tratamiento^{6,9,10}.

Por ello, se hace necesario mantener un seguimiento periódico y estricto de los pacientes en terapia anticoagulante^{1,11}. Existe escasa literatura científica nacional respecto a dicha problemática. Un estudio realizado en el Hospital Regional de Iquique publicado el año 2009, describió que se encontraban dentro de rango terapéutico un 48,4% de los pacientes en tratamiento con Acenocumarol y un 50,5% de los pacientes tratados con Warfarina, sin diferencias significativas entre ambos fármacos para la mantención de un INR adecuado¹².

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo identificar los factores asociados con un INR fuera de rango terapéutico.

Pacientes y método: Este es un estudio observacional de corte transversal que analizó los datos de pacientes en terapia anticoagulante oral, controlados en un policlínico especializado del Hospital Naval Almirante Nef.

El universo correspondía a 406 pacientes en terapia anticoagulante, por lo que se estimó, utilizando el software Stata 10, un tamaño muestral mínimo de 193 pacientes, tomando en consideración una potencia estadística de 80% y un alfa de 0,05; esperando encontrar a un 60% de los pacientes con INR dentro de rango.

Una vez recibida la aprobación del comité de ética del hospital, se recopiló información demográfica y clínica a través de las fichas clínicas electrónicas almacenadas en el programa OMEGA 3000 v3.2, considerando las variables: Nombre, edad, género, diagnóstico que motiva el tratamiento anticoagulante, fecha de inicio de la terapia, fecha del último control, fármaco anticoagulante específico y rango de INR recomendado. De las variables de laboratorio se registró: INR correspondiente al mes de Octubre de 2012 y de los últimos tres controles. En el caso de los pacientes que presentaban INR fuera de rango, el médico a cargo del policlínico interrogó dirigidamente a los pacientes respecto a las probables causas de ello.

Para el análisis de datos se utilizó el programa STATA 10, describiendo las variables continuas mediante media y desviación estándar, las variables categóricas fueron des-

critas como frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó “t” de Student, prueba de asociación de chi cuadrado y estimación de riesgo con intervalo de confianza mediante la razón de Odds (OR) en los casos necesarios, considerando como significativo un valor p igual o menor a 0,05.

Resultados: Se analizaron los datos de 374 pacientes, correspondiendo al 92% del total de pacientes en terapia anticoagulante oral, controlados en el policlínico de anticoagulación del Hospital Naval Almirante Nef.

Del total, 196 correspondieron a hombres (52,4%). La edad promedio fue de $73,6 \pm 11,6$ años. De las indicaciones de terapia anticoagulante, la fibrilación auricular fue el diagnóstico más frecuente (53,5%), seguido de los fenómenos tromboembólicos (24,6%) y los usuarios de prótesis valvular mecánica (10,2%). Los fármacos anticoagulantes utilizados en esta población fueron Acenocumarol (76,2%) y Warfarina (23,8%). El tiempo promedio que los pacientes habían recibido terapia anticoagulante fue de $65,5 \pm 56,4$ meses (Tabla 1).

Tabla 1. Características de 374 pacientes controlados en el Policlínico de tratamiento anticoagulante oral.

Características	n, (%)
Edad en años (media, DS)	73,6 ± 11,6
Sexo	
Femenino	178 (47,6)
Masculino	196 (52,4)
Indicación de TACO*	
Fibrilación Auricular	200 (53,5)
Fenómenos Tromboembólicos	92 (24,6)
Prótesis Valvular Mecánica	38 (10,1)
Trombofilias	4 (1,1)
Otras	24 (7,2)
No especificada	13 (3,5)
Fármaco anticoagulante	
Acenocumarol	285 (76,2)
Warfarina	89 (23,8)
Tiempo uso TACO en meses (media, DS)	65,5 ± 56,4

*TACO=Terapia anticoagulante oral

Doscientos setenta y dos pacientes presentaban INR en rango terapéutico (72,7%). 102 tenían un INR no adecuado para su patología (27,3%), de los cuales 60 se encontraban en rango subterapéutico (16,1%) y 42 sobre dicho rango (11,2%) (Tabla 2). Al promediar el INR de los últi-



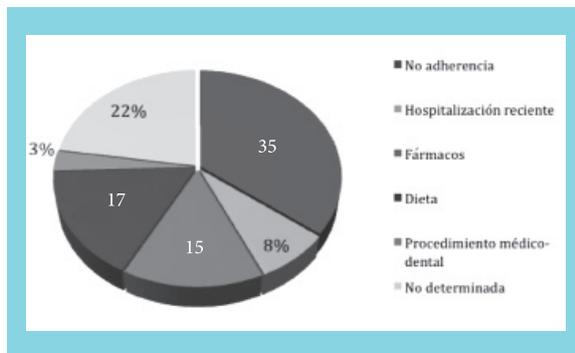
Tabla 2. Rango de INR en el último control de 374 pacientes atendidos en el Policlínico de tratamiento anticoagulante oral.

Rango INR último control	n (%)
Terapéutico	272 (72,7)
No terapéutico	
Subterapéutico	60 (16,1)
Supraterapéutico	42 (11,2)

mos 3 controles, 334 pacientes resultaron dentro de rango terapéutico (89,3%) y 40 fuera de rango (10,7%).

De los motivos asociados a presentar INR fuera de rango se reportó con mayor frecuencia el olvido en la toma de medicamentos (35,3%), alteraciones en la dieta (16,7%) e interacciones farmacológicas (14,7%). Un 7,8% de los casos habían sido recientemente hospitalizados, mientras que un 2,9% de los pacientes habían sido sujetos a algún tipo de procedimiento médico-quirúrgico o dental que motivó la suspensión del tratamiento. En 23 pacientes con INR fuera de rango terapéutico no se logró encontrar alguna causa específica (22,6%) (Figura 1).

Figura 1. Motivos reportados en 102 pacientes con INR fuera de rango terapéutico. Policlínico de tratamiento anticoagulante.



Al considerar las variables registradas en el estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tener 80 o más años y presentar un INR fuera de rango terapéutico (OR 1,67; IC 95% 1,01 – 2,73).

El presentar un promedio de los últimos tres controles fuera de rango terapéutico mostró un OR de 4,36 (IC95% 2,1 – 9,14) para tener un nuevo valor fuera del intervalo

deseado.

La duración de terapia anticoagulante fue 67,4 meses en los pacientes con INR dentro del rango terapéutico y de 59,8 meses para los que presentaban INR fuera de rango, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,14$). No se encontró asociación significativa entre el tipo de fármaco anticoagulante utilizado y el estar o no dentro de rango terapéutico ($p=0,15$) (Tabla 3).

Tabla 3: Relación entre fármaco anticoagulante utilizado y valor de INR de 374 pacientes atendidos en el Policlínico de tratamiento anticoagulante.

INR	Anticoagulante Oral	
	Warfarina n (%)	Acenocumarol n (%)
No Terapéutico	19 (21,3%)	83 (29,1%)
Terapéutico	70 (78,7%)	202 (70,9%)
Chi cuadrado, valor de $p=0,15$		

Discusión: Mantener una terapia anticoagulante oral a largo plazo es una dura tarea, tanto para el paciente como para el equipo de salud. El presente estudio reveló que los pacientes en terapia anticoagulante oral controlados en un policlínico especializado del Hospital Naval Almirante Nef presentan una frecuencia mayor de INR dentro de rango terapéutico que lo reportado por la literatura⁵. Este mejor control podría explicarse debido a que nuestros pacientes son educados al momento de ingresar al programa por el médico a cargo del policlínico y constantemente por el equipo multidisciplinario que participa en él. En concreto, se les entrega información simple y clara sobre el motivo de ingreso a la terapia, el objetivo de ésta y los factores que pueden alterar sus resultados.

En el caso de los pacientes que presentaron un nivel de anticoagulación fuera de rango terapéutico, destacan factores como el olvido en la toma de medicamentos, interacciones farmacológicas y cambios en la dieta, los que coinciden con los descritos en la literatura^{4,6,7,10}. Estos factores son susceptibles de corrección, ya sea mejorando las herramientas terapéuticas, como buscando nuevas estrategias de control y seguimiento.

También destaca la importancia del cuidado de los adultos mayores, dado que son los más susceptibles de presentar un control inadecuado^{4,7}, particularmente aquellos que tienen 80 o más años.



Referencias:

1. AGENO W, GALLUS AS, WITTKOWSKY A, CROWTHER M, HYLEK EM, PALARETI G, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e44S-88S.
2. RILEY RS, ROWE D, FISHER LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). Journal of clinical laboratory analysis. 2000;14:101-14.
3. KEELING D, BAGLIN T, TAIT C, WATSON H, PERRY D, BAGLIN C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. British journal of haematology. 2011;154:311-24.
4. PARRA C. Importancia de la edad en la terapia de anticoagulación oral. Rev Chil Cardiol. 2009; 28: 395 - 396.
5. VAN WALRAVEN C, JENNINGS A, OAKE N, FERGUSON D, FORSTER AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest. 2006;129:1155-66.
6. AVILA CW, ALITI GB, FEIJO MK, RABELO ER. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. Revista latino-americana de enfermagem. 2011;19:18-25.
7. ROBERT-EBADI H, LE GAL G, RIGHINI M. Use of anti-coagulants in elderly patients: practical recommendations. Clin Interv Aging. 2009; 4:165-177.
8. BARCELLONA D, CONTU P, MARONGIU F. Patient education and oral anticoagulant therapy. Haematologica. 2002;87:1081-6.
9. DE ASSIS MC, RABELO ER, AVILA CW, POLANCZYK CA, ROHDE LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. Circulation. 2009;120:1115-22,
10. ROMBOUTS EK, ROSENDAAL FR, VAN DER MEER FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. British journal of haematology. 2010;149:598-605.
11. HOLBROOK A, SCHULMAN S, WITT DM, VANDVIK PO, FISH J, KOVACS MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e152S-84S.
12. ROMERO R, VARGAS P, LETELIER V. Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria. Rev Chil Cardiol. 2009; 28: 375 - 379.



Artículos de revisión

Síndrome carcinoide y compromiso valvular cardíaco

*Alejandro Paredes, Martín Valdebenito, Víctor Neira, Pablo Castro, Ricardo Zalaquett.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Recibido 4 de enero 2014 / Aceptado 15 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 38-43

Resumen: El carcinoide es un tumor neuroendocrino raro que se origina típicamente en el tracto gastrointestinal y que puede resultar en un amplio espectro de síntomas mediado por sustancias vasoactivas. La enfermedad carcinoide con compromiso cardíaco es caracterizada por el depósito de tejido fibroso en forma de placas, afectando más frecuentemente las válvulas cardíacas derechas y el endocardio. El compromiso valvular izquierdo ocurre en menos del 10% de los casos y es casi siempre asociado a un cortocircuito de derecha a izquierda o a un carcinoide bronquial primario. Los pacientes con falla cardíaca derecha sintomáticos

tienen limitadas opciones terapéuticas diferentes a la cirugía cardíaca. El reemplazo valvular cardíaco es el único tratamiento efectivo para la enfermedad valvular carcinoide y debiese ser considerada en pacientes sintomáticos, en los cuales la enfermedad metastásica y los síntomas del síndrome carcinoide se encuentran bien controlados. Por estos motivos, se recomienda un enfoque multidisciplinario en un centro de experiencia para este tipo de pacientes.

El presente artículo es una revisión actualizada de la literatura al respecto, tratando de clarificar las principales dudas con respecto al manejo de estos pacientes.

Correspondencia:
Alejandro Paredes C.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.
Hospital Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367, 7° piso.
faparedes@puc.cl



Carcinoid syndrome and heart valve involvement:

Carcinoid is a rare neuroendocrine tumor typically originating in the gastrointestinal tract and which may result in a broad spectrum of symptoms mediated by vasoactive substances. Carcinoid heart disease is characterized by plaque-like deposits of fibrous tissue, most frequently affecting the right heart valves and endocardium. Left-sided valve disease occurs in less than 10% of patients with cardiac involvement and is almost always associated with an atrial right-to-left shunt or a primary bronchial carcinoid. Patients with symptomatic right heart failure have

limited therapeutic options other than cardiac surgery. Cardiac valve replacement is the only effective treatment for carcinoid heart disease and should be considered for symptomatic patients whose metastatic carcinoid disease and symptoms of carcinoid syndrome are well controlled. A multidisciplinary approach at an experienced center is recommended for the care of these patients

Key Words: carcinoid, carcinoid syndrome, valvular heart diseases.

Introducción: El carcinoide es un tumor neuroendocrino raro que se origina típicamente en el tracto gastrointestinal (intestino delgado distal y colon proximal¹) y a nivel bronquial, que puede dar origen a un amplio espectro de síntomas mediado por sustancias vasoactivas, que se conoce como síndrome carcinoide¹. Presenta una incidencia entre 1,2 a 2,1 por 100 mil personas por año².

Las manifestaciones más comunes incluyen cambios vasomotores (flushing – 80% de los casos), hipermotilidad gastrointestinal (diarrea secretora – 76% de los casos), broncoespasmo e hipotensión.

La enfermedad carcinoide cardíaca ocurre en alrededor del 50% y hasta 70%³ de los pacientes con síndrome carcinoide y puede ser la presentación inicial de la enfermedad carcinoide en alrededor del 20% de los pacientes⁴.

Fisiopatología

Los mecanismos potenciales de la enfermedad valvular carcinoide incluyen el complejo rol de la serotonina y su interacción con los receptores/transportadores serotoninérgicos. El compromiso ocurriría cuando la serotonina y otras sustancias activas (5-hidroxitriptofano, bradiquininas,

taquiquininas, histamina y prostaglandinas) son liberadas a partir de metástasis hepáticas o tumores carcinoides primarios, saltándose el metabolismo hepático. Esto es, debido a que el hígado es capaz de inactivar las sustancias vasoactivas secretadas a la circulación portal; sin embargo, el síndrome carcinoide puede desarrollarse cuando hay metástasis hepáticas que secretan dichas sustancias a la circulación sistémica. Los carcinoides extraintestinales, incluyendo los bronquiales tienen la habilidad de secretar vasoactivos directamente a la circulación sistémica resultando en un síndrome carcinoide en ausencia de enfermedad metastásica⁵.

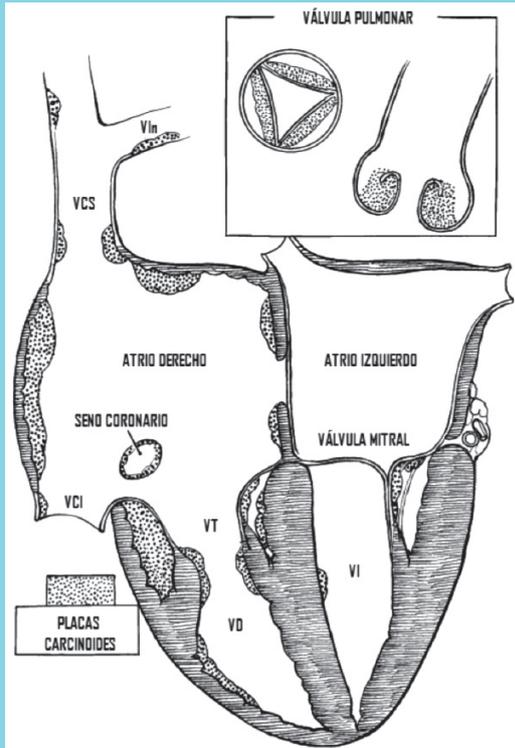
La enfermedad carcinoide con compromiso cardíaco y valvular se caracteriza por la formación de placas y depósito de tejido fibroso endocárdico primariamente a nivel del corazón derecho⁶ (Figura 1).

La enfermedad cardíaca y valvular por carcinoide no es infrecuente en pacientes con síndrome carcinoide, aumentando de manera considerable la morbimortalidad ya existente. Típicamente compromete la válvula tricúspide con formación de placas carcinoideas en ambas superficies de los vellos, causando adherencia al endocardio mural y generando un sustrato para la insuficiencia valvular. A nivel pulmonar, el tejido fibroso causa constricción anular, resultando típica-



Figura 1. Localización de las placas fibrosas en la enfermedad valvular carcinoide.

VCS= vena cava superior. VCI= vena cava inferior. VIn= vena innominada. VT= válvula tricúspide. VD= ventrículo derecho. VI= ventrículo izquierdo. Adaptado de Roberts WC. Am J Cardiol 1997; 80:251-56.



mente en estenosis, aunque también puede determinar insuficiencia. Ambas afecciones valvulares terminan causando falla cardíaca derecha en sus distintos grados.

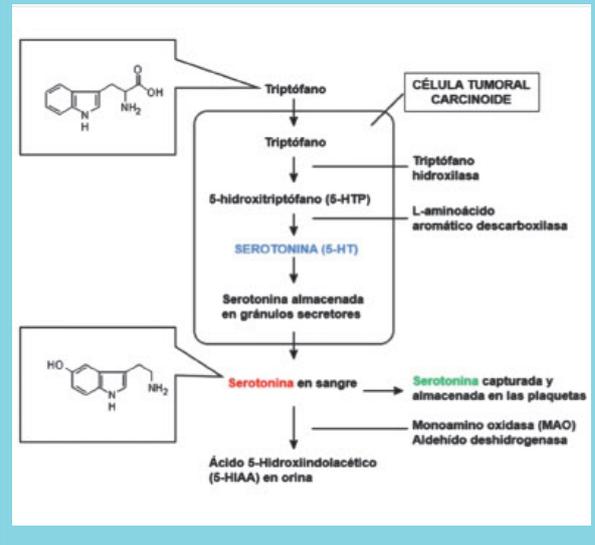
El compromiso valvular izquierdo es menos frecuente (<10% de los pacientes), pudiendo ocurrir en portadores de comunicación interauricular o foramen oval permeable. Sin embargo, también puede existir compromiso izquierdo en ausencia de cortocircuito por la presencia de carcinoide broncopulmonar o niveles elevados de serotonina circulante. Aunque la morfología de los velos valvulares típicamente no se encuentra alterada, los depósitos de placas y el engrosamiento valvular resultan en disfunción valvular a través de la retracción y fijación de los velos.

Diagnóstico y papel de la ecocardiografía

El diagnóstico del síndrome carcinoide es usualmente sospechado por los hechos clínicos anteriormente mencionados y confirmado por la identificación del tumor primario, localización de lesiones metastásicas y detección de aumento de

productos del metabolismo de la serotonina (sangre u orina) (Figura 2). Dentro de estos, el que presenta mayor sensibilidad y especificidad (cerca al 90%) es la medición de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina/24 hr⁷.

Figura 2. Metabolismo del triptófano y la serotonina.



Los niveles elevados de Cromogranina A (CgA), si bien son sensibles, carecen de mayor especificidad por lo que su utilidad radica en la evaluación de recurrencia y progresión de la enfermedad⁸.

Los péptidos natriuréticos son liberados en respuesta a la expansión de volumen e incremento del estrés parietal¹⁰, y pueden ser útiles en la identificación del compromiso cardíaco en aquellos pacientes con carcinoide, otorgando un peor pronóstico en el seguimiento¹⁰.

Korse y cols, al estudiar 102 pacientes con tumores neuroendocrinos y síndrome carcinoide, encontraron que los niveles de CgA y NT-proBNP guardaban relación independiente con la mortalidad general. La supervivencia a 5 años fue de 81% en los pacientes con niveles normales de CgA, 44% en aquellos con elevación de CgA pero niveles normales de NT-proBNP, y de 16% en aquellos con elevación tanto de CgA y NT-proBNP¹¹.

La ecocardiografía transtorácica (ETT) se mantiene como la herramienta imagenológica más importante para evaluar la enfermedad valvular carcinoide. Un ETT debe ser realizado en todos los pacientes con diagnóstico de carcinoide. De este modo podremos evaluar las estructuras más comúnmente afectadas incluyendo las válvulas tricúspide y pulmonar¹², además de estimar el tamaño y función sistólica ventricular



derecha. La gran mayoría de los pacientes presentará insuficiencia tricuspídea, de los cuales un 90% será moderada a severa⁴.

De modo similar a la tricúspide, la válvula pulmonar también puede presentarse engrosada y con retracción e inmovilidad de sus velos. Puede encontrarse, además, derrame pericárdico leve en hasta el 10% de los casos.

Manejo y tratamiento

Se recomienda un enfrentamiento multidisciplinario en un centro con experiencia en pacientes con enfermedad carcinoide cardíaca y metastásica¹³. Los objetivos terapéuticos son la reducción de los síntomas, mejoría en la calidad de vida, mejoría en la sobrevida por inhibición hormonal o reducción de la carga tumoral.

El agente más efectivo para el alivio de los síntomas en el síndrome carcinoide son los análogos de las somatostatina (ej: Octreotide), los cuales inhiben la secreción de aminas biológicamente activas mediante la unión a receptores de somatostatina en las células carcinoide¹⁴. Sin embargo, no mejoran la sobrevida de los pacientes^{15,16}.

La terapia médica consiste en la reducción de los síntomas de falla cardíaca derecha mediante el uso de diuréticos de asa y/o tiazídicos. El uso de digoxina podría jugar un rol en esta misma línea, pero no hay datos clínicos convincentes que recomienden su indicación generalizada¹.

Sin tratamiento la mediana de sobrevida con síndrome carcinoide metastásico varía de 12 a 38 meses desde el inicio de los síntomas sistémicos¹⁷. Muchos pacientes sobreviven por varios años después de la resección del tumor carcinoide primario o se encuentran en tratamiento paliativo por enfermedad metastásica.

La cirugía cardíaca se mantiene como la opción de tratamiento más efectiva para la enfermedad valvular, con marcada mejoría sintomática, > 1 clase funcional de la NYHA¹⁸. Cuando existe compromiso cardíaco la sobrevida a 3 años es de 31%, comparada al 68% sin la afección en cuestión. Se ha descrito un aumento en la sobrevida de 1.5 a 4.4 años en las últimas dos décadas con los avances en el manejo médico-quirúrgico⁴. Dentro de las posibles causas estarían el uso más frecuente de cirugía valvular, citorreducción quirúrgica del tumor primario, terapia ablativa de las metástasis hepáticas y el uso de análogos de somatostatina.

Algunas interrogantes...

Cabe mencionar algunas interrogantes no resueltas: 1) ¿Cuál es el momento y el riesgo quirúrgico?, 2) ¿Qué es más recomendable: plastía valvular, prótesis biológicas o mecánicas?,

3) ¿Qué consideraciones perioperatorias debo tener?.

La primera cirugía valvular por compromiso cardíaco en el carcinoide fue en 1963. La mortalidad perioperatoria fue reducida de 25% en la década de 1980 a 9% en los últimos años¹⁹. El riesgo quirúrgico, aunque en disminución, sigue siendo mayor que el de la valvulopatía reumática o degenerativa. El porcentaje de pacientes intervenidos por compromiso valvular aumentó de 18 a 64%. Un hecho constante es que la progresión de la insuficiencia cardíaca aumenta aún más la mortalidad perioperatoria²⁰.

El reemplazo valvular es la opción de tratamiento más efectiva para la enfermedad valvular carcinoide. Connolly et al., sugieren el reemplazo valvular pulmonar asociado al reemplazo tricuspídeo, lo que ha demostrado reducir el tamaño ventricular derecho después de la cirugía, comparado con el reemplazo valvular tricuspídeo aislado²¹.

Bhattacharyya et al., en su experiencia reportaron como criterios de derivación para cirugía 1) tumor carcinoide estable, 2) disfunción valvular severa, 3) sintomáticos, y 4) ausencia de comorbilidades significativas²². Hay quienes señalan que estaría indicada en presencia de valvulopatía que determine falla cardíaca derecha sintomática o dilatación/disfunción sistólica ventricular derecha progresiva asintomática^{1,21}. Ocasionalmente, la cirugía incluye reemplazo multivalvular²³ y/o reparación valvular izquierda, cierre de foramen oval permeable, resección de metástasis carcinoides miocárdicas o cirugía de reconstrucción del tracto de salida ventricular derecho.

Inicialmente se recomendó la sustitución de válvulas lesionadas por prótesis mecánicas, en razón del temor de la degeneración prematura de la bioprótesis y el depósito de placas carcinoides sobre ésta²⁴. Las prótesis mecánicas no tendrían el riesgo teórico de probable degeneración inducida por la hormona carcinoide, como se describió inicialmente en algunos reportes. Sin embargo, la anticoagulación posterior obligatoria representa un riesgo considerable de sangrado durante procedimientos adyuvantes como citorreducción o embolización tumoral²⁵.

Las prótesis biológicas, por otro lado, presentarían una serie de ventajas, dentro de las que destacan la no necesidad de anticoagulación con menor riesgo de sangrado sobre todo en aquellos con disfunción hepática o que deben ser sometidos a procedimientos para tratar el carcinoide. No hay evidencia que demuestre degeneración significativa producto de las hormonas en este tipo de válvulas, como también establecer una diferencia entre la expectativa de vida del paciente en cuestión v/s la duración de la bioprótesis^{1, 20, 25}.

Finalmente, las plastías aisladas no serían opción lógica por



mantener tejido valvular enfermo. Por estos motivos, la elección entre una prótesis mecánica o biológica debe ser individualizada en conjunto con el paciente y el equipo médico tratante, considerando la historia natural de la enfermedad, durabilidad de la válvula, tamaño de la prótesis, reemplazo uni o multivalvular, riesgo de anticoagulación y futuras intervenciones adyuvantes de la enfermedad de base.

Consideraciones perioperatorias generales

Durante la anestesia - por uso de relajantes musculares liberadores de histamina por ejemplo - se puede precipitar una crisis carcinoide en pacientes con síndrome carcinoide. Estas crisis se caracterizan por flushing, cambios excesivos en la presión arterial, broncoconstricción, arritmias y compromiso neurológico, que pueden ser fatales. Es fundamental, por lo tanto, el control sintomatológico y "profiláctico" prequirúrgico con uso de octreotida (ya sea en bolos o mediante infusión continua) y monitorización anestésica estricta durante el procedimiento²⁶.

Pronóstico

Además de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha, la severidad del compromiso estructural y funcional valvular tricuspídeo y la dilatación/disfunción ventricular derecha, han demostrado ser los predictores pronósticos más importantes en esta patología¹³. Afortunadamente, el pronóstico del síndrome carcinoide metastásico y la enfermedad cardíaca carcinoide han mejorado en las últimas décadas de la mano de mejoras en el manejo médico y tratamiento quirúrgico oportuno.

Un análisis retrospectivo de la Clínica Mayo de 200 casos en casi 20 años demostró que las terapias con somatostatina, embolización arterial y quimioterapia no confieren un significativo aumento en la sobrevida. Adicionalmente, evidenció una mejoría en el pronóstico los últimos años, con disminución en la mortalidad perioperatoria y favorables resultados a largo plazo después de la cirugía de reemplazo valvular. Cuando la cirugía cardíaca fue incluida en el análisis multivariado fue asociada a una reducción del riesgo de 0.48 (95% intervalo de confianza, 0.31-0.73; P<001)¹⁹.

Referencias:

1. ASKEW JW, CONNOLLY HM. Carcinoid valve disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013; 15: 544-55.
2. MODLIN IM, SANDOR A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer.* 1997; 79: 813-29.
3. BHATTACHARYYA S, DAVAR J, DREYFUS G, CAPLIN ME. Carcinoid heart disease. *Circulation.* 2007; 116: 2860-5.
4. PELLIKKA PA, TAJIK AJ, KHANDHERIA BK, SEWARD JB, CALLAHAN JA, PITOT HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993; 87:1188-96.
5. BERNHEIM AM, CONNOLLY HM, PELLIKKA PA. Carcinoid heart disease in patients without hepatic metastases. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 292-4.
6. ROBERTS WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 1997; 80:251-6.
7. PALANISWAMY C, FRISHMAN WH, ARONOW WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev.* 2012; 20: 167-76.
8. MODLIN IM, GUSTAFSSON BI, MOSS SF, PAVEL M, TSO-LAKIS AV, KIDD M. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg*



- Oncol. 2010; 17: 2427-43.
9. PAREDES A VJ, DE LEÓN A, KANACRI A, CASTRO P, BAEZA R. Utility of biomarkers in Heart Failure. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1560-9.
 10. BHATTACHARYYA S, TOUMPANAKIS C, CAPLIN ME, DAVAR J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 938-42.
 11. KORSE CM, TAAL BG, DE GROOT CA, BAKKER RH, BONFRER JM. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4293-9.
 12. GABRIELLI L, CÓRDOVA S, FASCE F, BUROTTO M, ZALAUQUET R. Enfermedad cardíaca por carcinoide. *Revista Chilena de Cardiología.* 2011; 30: 240-2.
 13. BERNHEIM AM, CONNOLLY HM, HOBDDAY TJ, ABEL MD, PELLIKKA PA. Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 49: 439-51.
 14. KUBOTA A, YAMADA Y, KAGIMOTO S, SHIMATSU A, IMAMURA M, TSUDA K, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest.* 1994; 93: 1321-5.
 15. RINKE A, MULLER HH, SCHADE-BRITTINGER C, KLOSE KJ, BARTH P, WIED M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4656-63.
 16. QUAEDVLIEG PF, VISSER O, LAMERS CB, JANSSEN-HEIJEN ML, TAAL BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* 2001; 12: 1295-300.
 17. GODWIN JD, 2ND. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer.* 1975; 36: 560-9.
 18. CONNOLLY HM, NISHIMURA RA, SMITH HC, PELLIKKA PA, MULLANY CJ, KVOLS LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 410-6.
 19. MOLLER JE, PELLIKKA PA, BERNHEIM AM, SCHAFF HV, RUBIN J, CONNOLLY HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation.* 2005; 112: 3320-7.
 20. GUSTAFSSON BI, HAUSO O, DROZDOV I, KIDD M, MODLIN IM. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol.* 2008; 129: 318-24.
 21. CONNOLLY HM, SCHAFF HV, MULLANY CJ, ABEL MD, PELLIKKA PA. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation.* 2002; 106: 151-16.
 22. BHATTACHARYYA S, RAJA SG, TOUMPANAKIS C, CAPLIN ME, DREYFUS GD, DAVAR J. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 168-72.
 23. ARGHAMI A, CONNOLLY HM, ABEL MD, SCHAFF HV. Quadruple valve replacement in patients with carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140: 1432-4.
 24. RIDKER PM, CHERTOW GM, KARLSON EW, NEISH AS, SCHOEN FJ. Bioprosthetic tricuspid valve stenosis associated with extensive plaque deposition in carcinoid heart disease. *Am Heart J.* 1991; 121: 1835-8.
 25. TAKAHASHI H, OKITA Y. Cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59: 777-9.
 26. WEINGARTEN TN, ABEL MD, CONNOLLY HM, SCHROEDER DR, SCHAFF HV. Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1192-9.



Recomendaciones para mejorar la seguridad radiológica durante los procedimientos de intervencionismo cardiológico

Patricia Miranda¹, Carlos Ubeda², Eliseo Vaño³, Diego Nocetti²

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

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

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

Recibido 28 de octubre 2013 / Aceptado 10 de enero 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 44-50

Resumen: El objetivo de este artículo fue entregar una guía con recomendaciones para mejorar la Seguridad Radiológica durante los procedimientos de intervencionismo cardiológico.

Se describe la clasificación de los efectos causados por las radiaciones ionizantes a los pacientes y personal médico. Se recomienda la aplicación de un programa de Garantía de Calidad, el cual implicará tantos gastos, como mayores beneficios. Como parte de este programa, se sugiere la implementación de un programa de Protección Radiológica, que incluya al personal, monitoreo de la radiación, blindajes y entrenamiento del personal.

Se deben establecer acciones permanentes en cada laboratorio de hemodinamia para gestionar de la mejor forma posible las dosis de radiación antes, durante y después de la intervención.

Finalmente, para avanzar en la implementación de estas recomendaciones, creemos que un paso fundamental es la revisión de nuestro marco jurídico en el ámbito de la Seguridad Radiológica, donde resultan imprescindibles aspectos como la implementación de programas de Garantía de Calidad y Protección Radiológica, junto al establecimiento de Niveles Referenciales de dosis para pacientes.

Correspondencia:

Carlos Ubeda
Departamento de Tecnología Médica
Centro de Estudios en Ciencias Radiológicas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Tarapacá
cubeda@uta.cl



Recommendations to improve radiation safety during invasive cardiovascular procedures

In this paper we present guidelines aimed to improve radiation safety during invasive cardiovascular procedures. Unwanted effects upon patients and medical personnel are conventionally classified. A program of Quality Assurance is proposed, an aspect of which is a program for radiologic protection, including operator protection, radiation monitoring, shielding and personnel training. Permanent and specific actions should be taken at every cardiovascular lab,

before, during and after interventions.

In order to implement these guidelines and actions, a fundamental step is a review of current legislation. Specific programs for quality control and radiologic protection along with a definition of acceptable radiation exposure doses are required

Keywords: Cardiovascular interventionism, Radiation exposure, Quality programs

Introducción: En los últimos treinta años se ha incrementado la cantidad de procedimientos que emplean fluoroscopia en el mundo, siendo los procedimientos de intervencionismo cardiológico (IC) uno de los principales responsables del mayor aporte de radiación ionizante artificial a la población mundial¹.

Durante los procedimientos de IC suele utilizarse fluoroscopia por prolongados períodos de tiempo y un elevado número de imágenes, lo que puede traducirse en altas dosis de radiación tanto a los pacientes². Sin embargo, estos elevados índices de radiación y sus peligros no se limitan sólo a éstos, sino que ha todo el personal médico al interior de una sala de hemodinamia. En este sentido, son los propios médicos cardiólogos los profesionales que reciben las mayores dosis ocupacionales entre todos los trabajadores expuestos a las radiaciones ionizantes, dado que realizan sus labores a escasa distancia del paciente y en ocasiones, sin las debidas medidas de protección³.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo es entregar una guía con recomendaciones para mejorar la seguridad radiológica durante los procedimientos de IC.

Desarrollo:

1-. Efectos de las radiaciones ionizantes

Para comprender los peligros intrínsecos a los cuales son expuestos los pacientes y personal médico durante un procedimiento de IC, debemos conocer que los efectos causados por las radiaciones ionizantes se clasifican en deterministas (no estocásticos) y no deterministas (estocásticos). Un efecto determinista es aquel que se produce a partir de un cierto umbral de dosis y cuya gravedad aumenta con la dosis de radiación, como por ejemplo descamación en piel, esterilidad, falla renal, cataratas o síndrome agudo de radiación (cuerpo entero). La expresión “determinista” se debe a que el efecto ocurre con certeza una vez que se traspasa un umbral de dosis. Por su parte, los efectos estocásticos (de ocurrencia aleatoria) son aquellos cuya probabilidad de aparición aumenta con la dosis de radiación, pero su gravedad es independiente de ella, por ejemplo, la aparición de cáncer radioinducido. Para los efectos estocásticos se admite que no existe un umbral de dosis. A bajas dosis de radiación los efectos estocásticos son los únicos que se tienen en cuenta en los programas de protec-



ción radiológica, aunque los efectos deterministas también se tienen en cuenta en los casos de incidentes⁴.

La creciente frecuencia con que se realizan procedimientos de intervencionismo hace necesario estimar las dosis recibidas por los pacientes y el personal médico. Conocer los valores de las dosis de referencia es de gran utilidad, para no sobrepasar los umbrales de los efectos deterministas⁵. Una revisión sobre estos efectos fue recientemente actualizada y publicada por Steve Balter y cols⁶.

2- Garantía o aseguramiento de la calidad

La Organización Mundial de la Salud define un programa de Garantía de Calidad como “Un esfuerzo organizado por parte del personal de una instalación para garantizar que las imágenes diagnósticas producidas tengan una calidad de imagen suficientemente alta para garantizar en todo momento una adecuada información diagnóstica con el mínimo costo posible y con la menor exposición a la radiación posible a los pacientes”⁷.

Entre los diversos beneficios que puede implicar la implementación de un programa de Garantía de Calidad están: 1) mayor vida útil de los equipos, 2) aumento de capacidad en el número pacientes atendidos, 3) menor consumo de material fungible, 4) reducción del número de desperfectos de los equipos y 5) reducción de las dosis de radiación innecesarias para los pacientes.

En contraparte, existen costos asociados a la introducción de tales programas, entre ellos destacan: 1) gastos derivados de la adquisición de instrumentación apropiada para efectuar controles de calidad y 2) inversión de tiempo para realizar los controles de calidad (tanto del personal especializado que los efectúa, como del uso clínico de los equipos en la atención de pacientes).

Es evidente que los beneficios superan a los costos asociados, destacando fundamentalmente que los programas de Garantía de Calidad permiten optimizar las dosis recibidas por los pacientes, y con ello también se reduce el riesgo radiológico derivado de la exposición ocupacional del personal médico.

3- Componentes de un programa de protección radiológica

Para gestionar de forma adecuada los riesgos asociados al uso de radiación ionizante, la Sociedad de Angiografía Cardiovascular e Intervenciones de USA publicó en el año 1992 sus primeras recomendaciones⁸. En el año 2011, estas recomendaciones fueron actualizadas destacando la necesidad de implementar, como parte del programa de Garantía de Calidad, un programa de Protección Radio-

lógica, que incluya al menos los siguientes componentes⁹:

a) Personal

Se debe nombrar a un profesional como oficial o responsable de Protección Radiológica, el cual trabajará en forma coordinada con el físico médico o con el experto en programas de Garantía de Calidad del laboratorio de hemodinamia para asegurar el cumplimiento de las normas nacionales y recomendaciones internacionales en torno al uso seguro de las radiaciones ionizantes. Las funciones a cumplir son: supervisar el equipamiento disponible de radioprotección, seguimiento de las dosis impartidas a los pacientes y las recibidas por el personal médico junto a su continua capacitación y educación en Protección Radiológica.

b) Monitoreo de radiación

El programa de protección radiológica en instalaciones de IC debe llevar el control mediante dosímetros personales del personal que allí se desempeña. Si bien es responsabilidad de cada profesional el uso de su propio dosímetro, es más seguro asumirlo como política del servicio. Dosis inusualmente bajas o elevadas son alertas para investigar los motivos, revisar y optimizar sus patrones de práctica, lo que permite beneficiar tanto al operador como al resto del equipo clínico y sus pacientes.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) sugiere el uso de dos dosímetros, uno bajo el delantal plomado a la altura de la cintura o tórax y otro sobre la protección a nivel del cuello para profesionales que realicen procedimientos intervencionistas⁵. Los informes dosimétricos deben ser proporcionados a cada miembro del personal y deben ser almacenados durante toda la vida laboral conformando el historial dosimétrico, que en nuestro país es administrado por el Instituto de Salud Pública (ISP)¹⁰. La Tabla 1, muestra una comparación entre los niveles de dosis ocupacionales permitidas en Chile y los recomendados internacionalmente.

En este sentido, el monitoreo de la dosis de radiación recibida por el personal médico es de importancia ética y legal. Sin embargo, hay estudios que señalan que entre 20-30% de los médicos cardiólogos no utilizan sus dosímetros de forma continuada, además de posibles errores en la identificación de los dispositivos, por intercambios o uso inadecuado⁶. Es por estas y otras razones que los estudios sobre dosis de radiación al personal médico no son fáciles de realizar.

c) Blindajes

Cuando el equipo fluoroscópico emite radiación, todo el



Tabla 1. Dosis máximas propuestas internacionalmente y por nuestra legislación

Tejido	Riesgo	Dosis máxima recomendada		
		Reglamento 3 ¹⁰	*NCRP ¹¹	ICRP4 ¹²
Ocupacional	Estocástico	50 mSv/año	50 mSv/año	20 mSv/año
Cristalino	Catarata	300 mSv/año	150 mSv/año	20 mSv/año
Extremidades	Estocástico	500 mSv/año	500 mSv/año	500 mSv/año

*Consejo nacional de protección radiológica y medidas de los US.

personal que se encuentre en la sala de procedimiento debe portar los elementos de radioprotección dispuestos en el servicio. El cuidado de estos elementos es fundamental: colgar los delantales en percheros adecuados, inspeccionar su estado y el de todos los demás implementos, son aspectos que deben verificarse periódicamente. Acerca de los dispositivos de protección ocular, el costo, comodidad y eficacia limitaron su uso durante años. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han proporcionado evidencias de los efectos a largo plazo que ocasiona la exposición a radiaciones ionizantes, particularmente la formación de cataratas cuando se sobrepasa cierto umbral de dosis^{3-13,14}. Los lentes deben aportar como mínimo una protección equivalente a 0,25 mm de plomo¹⁵.

Existen barreras fijas que ofrecen una protección adicional contra la radiación dispersa y cuyo uso rutinario reduce sustancialmente los niveles de exposición fundamentalmente del médico cardiólogo. Las pantallas suspendidas del techo poseen un contorno que se adecúa a la forma del tórax del paciente y permiten proteger la región superior del cuerpo del operador, deben disponerse siempre considerando la dirección preferente de la radiación dispersa en base al campo irradiado.

d) Entrenamiento y educación

En diversas naciones no es obligatoria la capacitación constante sobre Protección radiológica del personal que se desempeña en instalaciones de hemodinamia. En Europa se han realizado grandes esfuerzos por mejorar el grado de conciencia y de capacitación que se ofrece a los profesionales vinculados al uso de radiaciones ionizantes en instalaciones médicas. Por ejemplo, el artículo 9.2 de la Directiva 97/43/EURATOM señala que los Estados miembros garantizarán que todo personal ocupacionalmente expuesto, más aún aquellos vinculados a la realización de procedimientos que impliquen altas dosis a los pacientes, como la radiología intervencionista, deban recibir una formación adecuada en estas prácticas radiológicas¹⁶.

Complementando lo anterior, un grupo de trabajo de la propia Comisión Europea elaboró un documento que ofrece recomendaciones para los programas de formación en Protección radiológica del paciente, formación del personal de forma continua, avances en las técnicas de los exámenes y recomendaciones relativas a cursos de protección radiológica en el plan de estudios básicos de las escuelas de medicina y de odontología¹⁷.

Por su parte, la ICRP ya en su publicación 73, señala como una necesidad el proporcionar recursos suficientes para la educación y la formación en Protección radiológica para el futuro profesional y el equipo clínico en la práctica médica¹⁸. Recientemente, la ICRP ha publicado dos documentos (uno de ellos dedicado específicamente a cardiología) donde se actualizan, entre otros, los criterios de formación en Protección y Seguridad Radiológica^{2, 19}.

Un programa de educación debe ser coordinado junto al oficial de Protección Radiológica, físico médico de la institución o un consultor externo. Éste debe considerar: 1) verificación de los conocimientos previos del personal, 2) actualizaciones constantes sobre Protección Radiológica, 3) potenciar la formación en médicos con escasa experiencia en fluoroscopia, y 4) documentar la formación inicial y avances del personal entrenado.

4-. Estrategias para gestionar las dosis de radiación

Si se ha implementado un programa de Garantía de Calidad y su correspondiente programa de Protección Radiológica, se deben establecer acciones permanentes en cada laboratorio de hemodinamia para gestionar de la mejor forma posible las dosis de radiación. En este sentido existen recomendaciones agrupadas en tres momentos de la práctica, de acuerdo a una clasificación propuesta por Chambers y col., en 2011⁹, y recientemente descrita también en la publicación N°120 de la ICRP². Además, existe un documento sobre Protección Radiológica ocupacional^{20, 21}, que ha sido avalado por varias sociedades de Cardiología Intervencionista de Asia, Latinoamérica y Europa²².



a) Antes del procedimiento

Un componente esencial es la evaluación de la relación riesgo-beneficio que significa la realización de un procedimiento que emplea radiaciones ionizantes y corresponde a una determinación que realiza el médico prescriptor.

Estimar la probabilidad y gravedad de los efectos de la radiación en el paciente, requiere considerar factores demográficos, de la historia clínica y del procedimiento. Este proceso es particularmente importante cuando se espera impartir una dosis de radiación relativamente alta. En la mayoría de los casos, el sitio de entrada del haz en la piel recibe una dosis más alta que cualquier otro tejido en el cuerpo y es por tanto, el tejido que suele tener el mayor riesgo de lesión por radiación (efecto determinista).

Otro aspecto importante es la planificación previa del procedimiento. Siempre que sea posible, el médico debería evaluar todos los antecedentes clínicos e imagenológicos que permitan determinar por ejemplo, la existencia de variantes anatómicas. Con ello, se reducen los tiempos de examen y el riesgo en términos de dosis al paciente²³.

Las pacientes embarazadas requieren especial consideración y es recomendable no realizar procedimientos que utilicen radiaciones ionizantes, excepto que sea una exploración de emergencia y aún en esos casos, deben intentarse otras modalidades para guiar las intervenciones (ecografía, resonancia magnética)²⁴.

Si la evaluación previa al procedimiento sugiere que el paciente posee, por condiciones asociadas, umbrales más bajos para la aparición de efectos deterministas o que la realización de la exploración implica una dosis de radiación elevada, es recomendable discutir los posibles efectos con el paciente. Ello se suele realizar a través del consentimiento informado, que debe incluir también contenidos sobre seguridad radiológica, por lo que se recomienda explicar los siguientes elementos al paciente: a) los procedimientos utilizan radiación ionizante en forma de rayos X, b) los rayos X se emiten tanto en modo fluoroscopia como en modo cine para adquirir imágenes que serán almacenadas, c) sus médicos le proporcionarán la dosis necesaria para efectuar el procedimiento, d) pese a que a corto y largo plazo existe un riesgo inherente a la exposición a radiaciones ionizantes, en pocas ocasiones resultan ser significativos, y e) si en forma excepcional ocurriera algún daño local en piel u órganos subyacentes, se realizará un tratamiento y seguimiento adicional.

b) Durante el procedimiento

La cantidad de dosis administrada debe seguir las recomendaciones internacionales, cuyo fin es evitar la ocu-

rrencia de efectos deterministas. Si el beneficio que proporcionará continuar con el procedimiento supera al detrimento derivado de la mayor exposición, es una decisión que tomará el médico operador^{9,24}. Algunas recomendaciones prácticas son: a) asegurarse, antes de irradiar, de que todo el personal se encuentre protegido, b) irradiar únicamente cuando sea necesario, c) minimizar el uso de los modos de operación que incrementan la dosis, como el modo cine y magnificaciones, d) situar el intensificador de imagen o detector plano tan cerca del paciente como sea posible, e) monitorear en tiempo real la dosis que recibe el paciente para evaluar el costo-beneficio que significa continuar con el procedimiento, f) utilizar adecuadamente la colimación (reduce el área de tejido irradiado de forma primaria y la cantidad de radiación dispersada generada), g) mantener una elevación cómoda de la mesa para el operador; h) modificar la angulación del haz de radiación para evitar exponer una única zona del paciente; i) mantener las extremidades superiores del paciente fuera del campo a irradiar, j) retirar la parrilla antidifusora en pacientes pediátricos (peso inferior a 6 kg)²⁵, k) guardar las imágenes estáticas en monitor para acceder fácilmente a ellas sin irradiar nuevamente, l) emplear y mantener en buen estado los elementos de radioprotección, m) maximizar la distancia operador-paciente y operador-fuente de rayos X, y o) mantenerse siempre fuera del haz directo de radiación.

c) Después del procedimiento

La dosis recibida por el paciente debe ser documentada una vez finalizado el procedimiento, identificando a aquellos pacientes que alcanzaron altas dosis (nivel substancial de dosis de radiación (SRDL)⁶). Se recomiendan los siguientes protocolos:

a. Un reporte de dosis tras realizar un procedimiento de IC debería incluir: tiempo de fluoroscopia, dosis en piel, dosis máxima en piel y producto dosis área.

b. Cuando la dosis en piel supera los 5 Gy, la dosis máxima en la piel es mayor que 5 Gy, o el producto dosis área sobrepasa los 500 Gy cm² en un procedimiento, el paciente debe ser informado y aportarse información gráfica al médico prescriptor o a quien realice el seguimiento. Existen valores de referencia denominados SRDL, que se refieren al umbral de dosis requerido para que en un paciente promedio se produzca una reacción adversa clínicamente relevante. El médico debe documentar y analizar los motivos por los que se alcanzó daño visible en la piel del paciente y asegurarse de que éste haya sido informado de la probabilidad de ocu-



rencia de tal efecto.

c. Los pacientes deben ser informados sobre los posibles cambios en su piel tras un procedimiento complejo. Por ejemplo, aparición de enrojecimiento en la zona irradiada, que debe comunicarse al cardiólogo que efectuó el procedimiento.

Conclusión: Para avanzar en la implementación de estas recomendaciones, creemos que un paso fundamental es la revisión de nuestro marco jurídico en el ámbito

de la Seguridad Radiológica, donde aspectos como la implementación de programas de Garantía de Calidad y Protección Radiológica, junto al establecimiento de Niveles Referenciales de Dosis para pacientes resultan imprescindibles. Sumado a ello, existen otros puntos que requieren ser actualizados, como por ejemplo, los umbrales de dosis considerados en el decreto supremo N°3¹⁰ (que datan de 1985) relacionados con la aparición de catarata, los cuales duplican a los publicados por el NCRP¹¹ y superan a los presentados por el ICRP¹² en un factor de 15.

Referencias:

1. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Sources-report to the general assembly scientific annexes A and B. 2008 Report. Volume I. UNSCEAR 2010.
2. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Radiological protection in cardiology. ICRP Publication 120. Ann. ICRP 2013; 42.
3. CIRAJ-BJELAC O, REHANI M, SIM K, LIEW H, VANO E, KLEIMAN N. Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: Is there reason for concern? Catheter Cardiovasc Interv 2010; 76:826-834.
4. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. The Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 103. Ann ICRP 2007; 37: 1-332.
5. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Avoidance of Radiation Injuries from Medical Interventional Procedures, 1st Edition. Ann ICRP 85, 2001.
6. BALTER S, HOPEWELL J, MILLER D, WAGNER L, ZELEFSKY M. Fluoroscopically guided interventional procedures: A review of radiation effects on patients' skin and hair. Radiation 2010; 254:326-341.
7. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Garantía de Calidad en Radiodiagnóstico. OMS y OPS (Organización Panamericana de la Salud). OMS 1984; 469.
8. LEWIS WJ, MOORE RJ, BALTER S. Review of radiation safety in the cardiac catheterization laboratory. Cath Cardiovasc Diag 1992; 25: 186-194.
9. CHAMBERS C, FETTERLY K, HOLZER R, LIN P, BLANKENSHIP J, BALTER S, LASKEY W. Radiation safety program for the cardiac catheterization laboratory. Catheter Cardiovasc Interv 2011; 77:546-556.
10. MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA DE CHILE. Reglamento de protección radiológica de instalaciones radiactivas. Decreto Supremo n°3 1985.
11. NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENT. Limitation of Exposure to Ionizing Radiation. NCRP Report No. 116 1993 ISBN 0-929600-30-4.
12. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL



- PROTECTION. Statement on Tissue Reactions. ICRP, 2011; 4825-3093-1464.
13. REHANI M, VANO E, CIRAJ-BJELAC O, KLEIMAN N. Radiation and cataract. *Radiat Prot Dosim* 2011; 147: 300-304.
 14. VANO E, KLEIMAN N, DURAN A, MILLER M, REHANI M. Radiation-associated Lens Opacities in Catheterization Personnel: Results of a Survey and Direct Assessments. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:197-204.
 15. NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Radiation Dose Management for Fluoroscopically Guided Interventional Medical Procedures. NCRP Report No. 168. 2010
 16. EUROPEAN UNION 1997. Council Directive 97/43 Euratom, on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466 Euratom. *Official J Eur Commun L* 1997; 180:22-27.
 17. EUROPEAN COMMISSION. EC Guideline on Education and Training in Radiation Protection for Medical Exposures. Radiation Protection series No. 116. Directorate General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection. 2000.
 18. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Radiological Protection and Safety in Medicine. ICRP Publication 73. Oxford: Elsevier Science 1996.
 19. 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, 2009.
 20. DURAN A, SIM K-H, MILLER DL, LE HERON JC, PADOVANI R, VANO E. A summary of recommendations for occupational radiation protection in interventional cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:562-7.
 21. DURAN A, SIM K-H, MILLER DL, LE HERON JC, PADOVANI R, VANO E. Recommendations for occupational radiation protection in interventional cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82: 29-42.
 22. MILLER DL, VANO E, BARTAL G, BALTER S, DIXON R, PADOVANI R, et al. Occupational radiation protection in interventional radiology: A Joint Guideline of the Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe and the Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Interv Radiol* 2010;33:230-239.
 23. HENRI JUSTINO. The ALARA concept in pediatric cardiac catheterization: techniques and tactics for managing radiation dose. *Pediatr Radiol* 2006; 36:146-153.
 24. VANO E. Radiation exposure to cardiologists: how it could be reduced. *Heart* 2003; 89: 1123-1124.
 25. UBEDA C, VANO E, GONZALEZ L, MIRANDA P. Influence of the antiscatter grid on dose and image quality in pediatric interventional cardiology X-ray systems. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82: 51-7. doi: 10.1002/ccd.24602.



Utilidad diagnóstica del Péptido Natriurético tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica

*Martín Valdebenito, Alejandro Paredes, Ricardo Baeza, Pablo Castro, Jorge Jalil.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Recibido 13 de enero 2014 / Aceptado 21 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 51-57

Resumen: La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica es elevada, e incluso la disfunción renal leve ha sido considerada un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares. La utilidad diagnóstica y pronóstica del péptido natriurético tipo B está bien

establecida para la población general, pero la presencia de disfunción renal agrega un nivel de complejidad a su uso como marcador de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, no debe ser interpretado como un valor aislado, sino en el contexto de la situación clínica general.

Correspondencia:
Dr. Martín Valdebenito
División de Enfermedades Cardiovasculares - Pontificia Universidad Católica de Chile.
mvaldet@gmail.com



Diagnostic value of Type B Natriuretic Peptide in patients with congestive heart failure and chronic renal disease

There is a high prevalence of heart failure in patients with chronic renal disease and the latter has been considered an independent risk factor for cardiovascular events in this patient population. Type B natriuretic peptide is useful for diagnosis and prognostic evaluation in patients with heart failure. However, the presence of re-

nal dysfunction makes the interpretation of BNP levels more difficult. The appropriate considerations needed to evaluate BNP level as an indicator of heart failure in the presence of renal disease are discussed

Keywords: Type B natriuretic peptide, heart failure, chronic renal disease

Introducción: La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es elevada¹ e incluso la disfunción renal leve ha sido considerada un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares². Hay, por lo tanto, necesidad de obtener e interpretar marcadores de insuficiencia cardíaca (IC) que sean útiles en pacientes con ERC.

La utilidad diagnóstica y pronóstica del péptido natriurético tipo B (BNP) está bien establecida para la población de pacientes con IC³, pero la presencia de disfunción renal agrega un nivel de complejidad a su uso como marcador en estos pacientes. Existe una relación inversa entre las concentraciones de BNP y la velocidad de filtración glomerular (VFG), tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca como en los que no la tienen⁴. Además, los niveles de BNP no deben ser interpretados como un valor aislado, sino en el contexto de la situación clínica general, pareciendo claro que el punto de corte de las concentraciones de BNP en los casos de insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca debe ser mejor definido⁵.

En este trabajo se realiza una revisión de la fisiología, utilidad diagnóstica y pronóstica del BNP en el contexto de

ERC, destacando la fisiología del BNP, su utilidad diagnóstica y pronóstica en la IC en el contexto de ERC.

Fisiología del BNP

Descrito en 1989 como un péptido liberado desde el corazón⁶, el BNP forma parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central. En condiciones normales, la transcripción del gen de BNP y la producción de la pro-hormona ocurren predominantemente en las aurículas⁷. Bajo condiciones patológicas (sobrecarga de volumen o presión del ventrículo izquierdo), la transcripción y traducción de BNP son sobrerreguladas en los miocitos ventriculares, convirtiéndose así los ventrículos en la fuente predominante de producción de BNP. El producto inicial del gen, el preproBNP (con 134 aminoácidos), experimenta clivaje y glicosilación en el retículo endoplasmático del miocito para formar proBNP (con 108 aminoácidos). Este es fragmentado por proteasas, formando el NT-ProBNP (76 aminoácidos, vida media de 60-120 min) y el BNP (32 aminoácidos vida media de 15-20 min),



que es la hormona biológicamente activa. Ambos son liberados a la circulación y tienen igual valor diagnóstico, ya que la liberación es equimolar⁸.

Dentro de los efectos fisiológicos más relevantes de BNP, encontramos⁹:

- Contra-regulación de hipertensión y expansión de volumen.
- Reducción de resistencias y presiones vasculares pulmonares/sistémicas.
- Reducción de la presión auricular y de fin de diástole ventricular.
- Supresión de la vasoconstricción y taquicardia reflejas.
- Aumento del flujo sanguíneo renal y de la VFG.
- Inhibición de la secreción de renina y aldosterona.
- Efectos antifibróticos a nivel de los cardiomiocitos.

Los efectos descritos producen natriuresis, diuresis y vasodilatación. Los efectos renales de BNP son ejercidos por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente con el consiguiente incremento de la filtración glomerular renal y de la fracción de sodio filtrado¹⁰. Los efectos natriuréticos de BNP están disminuidos en la IC debido a la disminución de la presión de perfusión renal y "up-regulation" de una variedad de factores anti-natriuréticos y vasoconstrictores.

El clearance de BNP ocurre por al menos 3 mecanismos:

- Unión al receptor de clearance de BNP (encontrado en el endotelio vascular, glándulas suprarrenales y parénquima renal) para fagocitosis.
- Digestión por endopeptidasas (encontradas a través del cuerpo en células vasculares endoteliales) y, por lo tanto, un mayor clearance en pacientes con exceso de adiposidad que tienen mayor área de superficie endotelial.
- Excreción de BNP y de NT-proBNP intacto en la orina. La vida media del BNP es 20 minutos mientras que la del NT-pro-BNP es 120 minutos, por lo que el nivel circulante del NT-proBNP es 6 veces mayor que el de BNP¹¹.

Utilidad Diagnóstica de BNP en pacientes con disfunción renal concomitante

En pacientes sin enfermedad renal crónica un nivel de corte <100 pg/mL de BNP y <300 pg/mL de NT-proBNP tienen un valor predictivo negativo de 99% para IC¹².

El efecto de la insuficiencia renal sobre los niveles circulantes de BNP/NT-proBNP ha sido objeto de investigación en pacientes con ERC. En pacientes prediálisis con HVI y

VFG disminuida, los niveles del BNP y NT-ProBNP son más altos, especialmente el de NT-ProBNP¹³. Una reducción de la VFG de 10 mL/min se asocia con un incremento de BNP de un 20% y un NT-proBNP de 38%¹⁴.

En el contexto de pacientes con disnea de inicio agudo que consultan en el servicio de urgencia se ha observado que el nivel de BNP es un marcador altamente sensible y específico de IC en pacientes con ERC y clearance de creatinina > 15 mL/min. Con un punto de corte de 100 pg/mL el área bajo la curva ROC (AUC) es 0.91¹⁵. Por lo tanto, la función renal no excluye el uso de la concentración de BNP plasmático como un marcador de sobrecarga de volumen o presión.

En algunos estudios se ha observado que la función renal influye en el punto de corte óptimo para el BNP como diagnóstico de IC. En general, el punto de corte es mayor en pacientes con una ERC avanzada. Un punto de corte de aproximadamente 200 pg/mL parece razonable en aquellos pacientes con una VFG < 60 mL/min.^{16, 17}

Debido a que el NT-proBNP es eliminado casi exclusivamente por la orina, se pensaba que su utilidad en la práctica clínica en pacientes con ERC era limitada. Sin embargo, el NT-ProBNP ha demostrado ser tan exacto como el BNP para el diagnóstico de IC en pacientes con falla renal. En un análisis retrospectivo del estudio PRIDE en pacientes que se presentaron en un servicio de urgencia con disnea aguda¹⁸, se estudiaron 599 pacientes no dependientes de diálisis con una VFG en promedio de 14.8 mL/min. El diagnóstico de IC pudo hacerse con una sensibilidad de 89% y una especificidad de 72%, en pacientes con VFG < 60 mL/min cuando se usó un punto de corte de 1200 pg/mL para NT-proBNP. La sensibilidad y especificidad no cambió apreciablemente cuando se usó el mismo punto de corte para pacientes con el nivel de función renal más bajo (VFG < 44 mL/min). Adicionalmente, cuando se tomó en consideración la edad, la sensibilidad del NT-ProBNP alcanzó el 100% con sólo una modesta disminución en la especificidad en sujetos con VFG más baja (Tabla 1).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de NT-proBNP con diferentes niveles de función renal, estratificado por edad (De acuerdo a diferentes niveles de corte)

	Edad < 50 años	Edad > 50 años	Sensibilidad y Especificidad
VFG > 60 mL/min	450 pg/mL	900 pg/mL	S 85%. E 88%
VFG < 60 mL/min	450 pg/mL	900 pg/mL	S 97%. E 68%
VFG < 60 mL/min	1200 pg/mL	1200 pg/mL	S 89%. E 72%
VFG < 44 mL/min	1200 pg/mL	1200 pg/mL	S 92%. E 70%

* Adaptado de Anwaruddin et al 18



Niveles de BNP/NT-proBNP en Enfermedad Renal Crónica Terminal

En pacientes en diálisis (hemo o peritoneodiálisis) el BNP no es removido por ésta, y por tanto, mantiene el potencial de ser un indicador de disfunción ventricular izquierda¹⁹. En esta población, niveles aumentados de BNP/NT-proBNP se correlacionan en forma inversa de manera fuerte e independiente con la fracción de eyección y se correlacionan en forma positiva con el índice de masa ventricular izquierda. Además, en estos pacientes niveles aumentados de BNP/NT-proBNP son predictores de eventos cardiovasculares adversos y de mortalidad general y cardiovascular²⁰.

En una cohorte de 246 pacientes en hemodiálisis crónica (HD) sin evidencia clínica de IC, Mallamaci et al²¹, usando puntos de corte “óptimos” para análisis de curvas ROC, reportaron que un valor de 198 pg/mL de BNP tuvo una sensibilidad de 62% y una especificidad de 74% para diagnosticar disfunción sistólica VI. Un nivel plasmático de BNP ≥ 330 pg/mL tuvo un 74% de sensibilidad y un 76% de especificidad para disfunción sistólica VI, con un bajo valor predictivo positivo (31%), y un excelente valor predictivo negativo (95%) (Tabla 2).

Tabla 2. BNP en pacientes en diálisis: valor predictivo para hipertrofia ventricular izquierda y disfunción sistólica ventricular izquierda

	Valor de Corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Hipertrofia Ventricular Izquierda	198 pg/mL	62%	88%	95%	61%
Disfunción Ventricular Izquierda	330 pg/mL	74%	76%	31%	95%

* Adaptado de Mallamaci et al 21

Por otra parte, se ha demostrado que la creación de un shunt arterio-venoso incrementa independientemente los valores de BNP, posiblemente debido a disfunción diastólica ventricular izquierda²².

Influencia de la modalidad de diálisis crónica en los niveles circulantes de BNP

Mientras que el trasplante renal exitoso normaliza los niveles circulantes de BNP²³, en los pacientes en diálisis crónica estos niveles permanecen sobre los valores de cor-

te normales independientemente de la modalidad de diálisis¹⁹. Sin embargo, en pacientes en peritoneodiálisis crónica (PD) los niveles circulantes de BNP son usualmente más bajos que en pacientes en hemodiálisis crónica (HD). El BNP es removido desde el suero especialmente por membranas de HD de alto-flujo²⁴. Por otra parte, el uso de fluidos de PD no parece influenciar los niveles de BNP²⁵. En concordancia con otros estudios, Nakatami et al²⁶, demostraron que la concentración plasmática de BNP fue significativamente menor en 32 pacientes en PD comparada con la de 63 pacientes en HD (114.8 ± 142.7 pg/ml versus 296.8 ± 430.4 pg/ml, $p < 0.0001$). Incluso, cuando compararon el subgrupo de pacientes sin enfermedad cardiovascular, aquellos pacientes en PD crónica ($n=23$) tenían menores niveles plasmáticos de BNP que los pacientes en HD crónica ($n=40$) (62.1 ± 60.6 pg/ml versus 151.8 ± 102.2 pg/ml, $P < 0.0001$)²⁶. Lo anterior sugiere que la sobrecarga cardíaca en pacientes en PD es más baja que en pacientes en HD. Por otro lado, los niveles de BNP parecen mostrar una buena capacidad para identificar pacientes en diálisis sobrevolemizados y podría dar información adicional para determinar clínicamente el status de volumen, a pesar de que como método aislado de los parámetros clínicos es insatisfactorio para este propósito.

Los conceptos más importantes sobre el BNP en pacientes en diálisis son los siguientes^{27, 28}:

- El valor promedio de BNP de pacientes en diálisis es de 800 pg/mL al comienzo de la primera semana de diálisis, y cae aproximadamente 15% con cada sesión de diálisis.
- En la población de ERC terminal, el cuartil mayor de BNP tiene el peor pronóstico para mortalidad general.
- En estos pacientes, el BNP no parece ser una herramienta de manejo atractiva, ya que no se correlaciona con el volumen de fluido removido, con la duración de la diálisis, ni con otros parámetros técnicos.

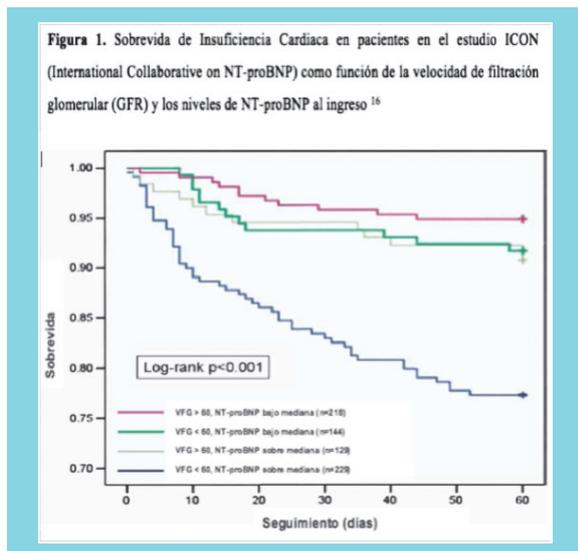
Pronóstico

Bruch et al, estudiaron la utilidad del NT-proBNP como predictor de mortalidad de causa cardíaca y de necesidad de asistencia ventricular y trasplante cardíaco urgente en 341 pacientes con ICC (183 tenían VFG < 60 mL/min pero no estaban en diálisis). Se estableció un corte pronóstico de 1474 pg/mL derivado de las curvas ROC de los grupos con ERC como de la cohorte entera. En pacientes con ERC, el pronóstico fue significativamente peor en sujetos con NT-pro-BNP > 1474 pg/mL en comparación con aquellos con NT-pro-BNP < 1474 pg/mL (Sobrevivida de 48% vs



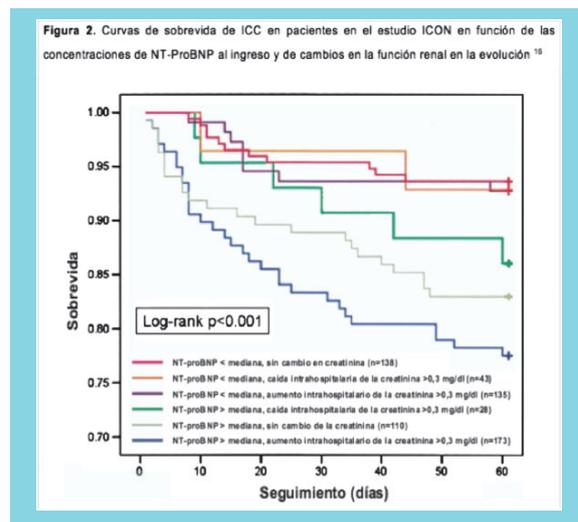
93% respectivamente; $p < 0.001$). El NT-proBNP predijo de forma independiente las rehospitalizaciones causadas por ICC (HR 1.26, $p = 0.023$)²⁹.

En un análisis post hoc del estudio ICON30, van Kimmenade et al examinaron la utilidad de NT-ProBNP para predecir la mortalidad a 60 días en una población de 1256 pacientes (720 con ICC aguda y el resto con disnea sin ICC). La población fue dicotomizada de acuerdo a una VFG $>$ o \leq a 60 mL/min. Los pacientes con un nivel de NT-proBNP mayor que la mediana (que fue 4694 pg/mL) en ausencia de daño renal tuvieron un pronóstico comparable con pacientes con daño renal. Adicionalmente, un aumento en la creatinina identifica sujetos en mayor riesgo de mortalidad siguiendo a la presentación, y este riesgo estuvo presente solo en aquellos con concentraciones elevadas de NT-proBNP (Figura 1).



Aquellos sujetos con aumento de la creatinina pero sin un NT-proBNP marcadamente elevado al ingreso, demostraron una mortalidad a 60 días relativamente baja, similar a pacientes con bajos niveles de NT-proBNP, independiente de la evolución de su función renal³¹ (Figura 2).

Los niveles de BNP predicen sobrevida en pacientes que están en HD en la unidad de cuidados intensivos. En pacientes críticos con ERC con o sin ICC descompensada, el BNP no se asoció con mortalidad, pero fue un predictor independiente de nuevos eventos cardíacos durante el seguimiento³². El pro-BNP ha mostrado utilidad también



como marcador pronóstico de morbilidad en pacientes posterior al trasplante renal³⁴.

Conclusión: BNP y NT-proBNP son producidos por el corazón y reflejan la tensión de la pared ventricular. Debido a que estos péptidos tienen algún grado de eliminación renal, se esperan elevaciones moderadas de BNP y NT-proBNP cuando la VFG cae a $<$ 60 mL/min. Virtualmente todos los pacientes en diálisis tienen elevados los niveles de BNP/ NT-proBNP.

Aunque se esperan valores elevados de BNP en pacientes en diálisis crónica, se encuentra una asociación fuerte e independiente del BNP y Pro-BNP con mayor morbilidad cardiovascular y general. Aunque los datos respecto a evaluación de estatus de hidratación usando BNP en pacientes en diálisis han sido variables y en muchos casos desalentadores, los niveles de BNP/NT-proBNP podrían ser útiles en combinación con otros parámetros clínicos para distinguir pacientes sobrevolemizados de aquellos pacientes sub-hidratados, aún cuando carecen de la capacidad para determinar confiablemente el peso seco. Los niveles de BNP/ NT-proBNP son más bajos en peritoneodiálisis que en hemodiálisis, posiblemente reflejando menor sobrecarga cardíaca con la peritoneodiálisis. BNP/NT-proBNP pueden ser usados para la evaluación de la congestión cardiovascular aguda, pero hasta ahora su mayor beneficio en pacientes en diálisis está en la identificación de aquellos con riesgo cardio-renal elevado¹⁹.



Referencias:

1. BAIGENT C, BURBURY K, WHEELER D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000; 356: 147-52.
2. GO AS, CHERTOW GM, FAN D, MCCULLOCH CE, HSU CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-305.
3. CHEN WC, TRAN KD, MAISEL AS. Biomarkers in heart failure. *Heart*. 2010; 96: 314-20.
4. TAKASE H, DOHI Y. Kidney function crucially affects BNP, NT-proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest*. 2014; 44: 303-8.
5. HOGENHUIS J, VOORS AA, JAARSMA T, HOES AW, HILLEGEL HL, KRAGTEN JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 787-94.
6. SAITO Y, NAKAO K, ITOH H, YAMADA T, MUKOYAMA M, ARAI H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 158: 360-8.
7. LEE CY, BURNETT JC, JR. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev*. 2007; 12: 131-42.
8. HALL C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 257-60.
9. HOUBEN AJ, VAN DER ZANDER K, DE LEEUW PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19: 411-9.
10. PAREDES A VJ, DE LEÓN A, KANACRI A, CASTRO P, BAEZA R. Utility of biomarkers in Heart Failure. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1560-9.
11. ABRAHAM WT, LOWES BD, FERGUSON DA, ODOM J, KIM JK, ROBERTSON AD, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail*. 1998; 4: 37-44.
12. MAISEL A, MUELLER C, ADAMS K, JR., ANKER SD, ASPROMONTE N, CLELAND JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 824-39.
13. AUSTIN WJ, BHALLA V, HERNANDEZ-ARCE I, ISAKSON SR, BEEDE J, CLOPTON P, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol*. 2006; 126: 506-12.
14. VICKERY S, PRICE CP, JOHN RI, ABBAS NA, WEBB MC, KEMPSON ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 610-20.
15. MAISEL AS, KRISHNASWAMY P, NOWAK RM, MCCORD J, HOLLANDER JE, DUC P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 161-7.
16. DAS SR, ABDULLAH SM, LEONARD D, DRAZNER MH, KHERA A, MCGUIRE DK, et al. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1394-8.
17. MCCULLOUGH PA, DUC P, OMLAND T, MCCORD J, NOWAK RM, HOLLANDER JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 571-9.
18. ANWARUDDIN S, LLOYD-JONES DM, BAGGISH A, CHEN A, KRAUSER D, TUNG R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 91-7.



19. WANG AY, WAI-KEI LAM C. The diagnostic utility of cardiac biomarkers in dialysis patients. *Semin Dial.* 2012; 25: 388-96.
20. ZOCCALI C, MALLAMACI F, BENEDETTO FA, TRIPEPI G, PARLONGO S, CATALIOTTI A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1508-15.
21. MALLAMACI F, ZOCCALI C, TRIPEPI G, BENEDETTO FA, PARLONGO S, CATALIOTTI A, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1559-66.
22. IWASHIMA Y, HORIO T, TAKAMI Y, INENAGA T, NISHIKIMI T, TAKISHITA S, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:974-82.
23. WEI TM, JIN L, LV LC, ZHANG BJ, WANG LX. Changes in plasma B-type natriuretic peptide after allograft renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12: 102-6.
24. WANG AY, LAI KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1643-52.
25. HAAPIO M, HONKANEN E, RONCO C. Brain natriuretic peptide in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2009; 163: 110-6.
26. NAKATANI T, NAGANUMA T, MASUDA C, UCHIDA J, SUGIMURA T, SUGIMURA K. Significance of brain natriuretic peptides in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Mol Med.* 2002;10:457-61.
27. SAFLEY DM, AWAD A, SULLIVAN RA, SANDBERG KR, MOURAD I, BOULWARE M, et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:117-24.
28. FLEMMER M, RAJAB H, MATHENA T, PAULSON J, PERKINS S, WHELAN T, et al. Blood B-type natriuretic peptide and dialysis: present assessment and future analyses. *South Med J.* 2008; 101: 1094-100.
29. BRUCH C, FISCHER C, SINDERMANN J, STYPMANN J, BREITHARDT G, GRADAUS R. Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 469-74.
30. JANUZZI JL, VAN KIMMENADE R, LAINCHBURY J, BAYES-GENIS A, ORDONEZ-LLANOS J, SANTALO-BEL M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-7.
31. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1621-7.
32. KIM YK, SHIN SJ, IHM SH, PARK CS, KIM HY, KIM YD, et al. Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and acute ischemic stroke in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2010;42:537-43.
33. GUTIERREZ OM, TAMEZ H, BHAN I, ZAZRA J, TONELLI M, WOLF M, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in hemodialysis patients: prognostic value of baseline and follow-up measurements. *Clin Chem.* 2008;54:1339-48.
34. OTERDOOM LH, DE VRIES AP, VAN REE RM, GANSEVOORT RT, VAN SON WJ, VAN DER HEIDE JJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in renal transplant recipients versus the general population. *Transplantation.* 2009;87:1562-70.



Utilidad de la Tomografía por coherencia óptica en la evaluación del implante de stents coronarios

Gonzalo Martínez^{1,2}, Martin K. Ng¹

1 Departamento de Cardiología, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

2 Centro de Terapia Endovascular, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido 8 de enero 2014 / Aceptado 18 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 58-60

Resumen: La tomografía por coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) es una técnica de imagen intravascular coronaria basada en luz infraroja. Ha alcanzado gran aceptación entre la comunidad de cardiólogos intervencionales gracias a su excelente resolución espacial y fácil uso. Su principal ventaja respecto del ultrasonido intravascular (IVUS) es su definición más precisa de la túnica íntima y el lumen arterial, lo cual permite caracterizar apropiadamente la

expansión y aposición de los stents, así como complicaciones asociadas a su uso (por ejemplo, disección de los bordes del stent, trombosis, reestenosis, neo-aterosclerosis, etc.)¹.

En las angioplastías primarias es reconocido que el implante de los stents suele ser sub-óptimo, de modo que técnicas como OCT tienen el potencial de mejorar el implante de estas prótesis y con esto mejorar los resultados a corto y largo plazo².

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez R.
Centro de Terapia Endovascular
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
gjmartin@uc.cl



A continuación se muestran imágenes de un caso de infarto miocárdico con supradesnivel del segmento ST por oclusión de la arteria descendente anterior, en el cual OCT evi-

denció diferentes hallazgos asociados a un mal pronóstico no identificables en la angiografía coronaria convencional y que permitieron la optimización del resultado final.

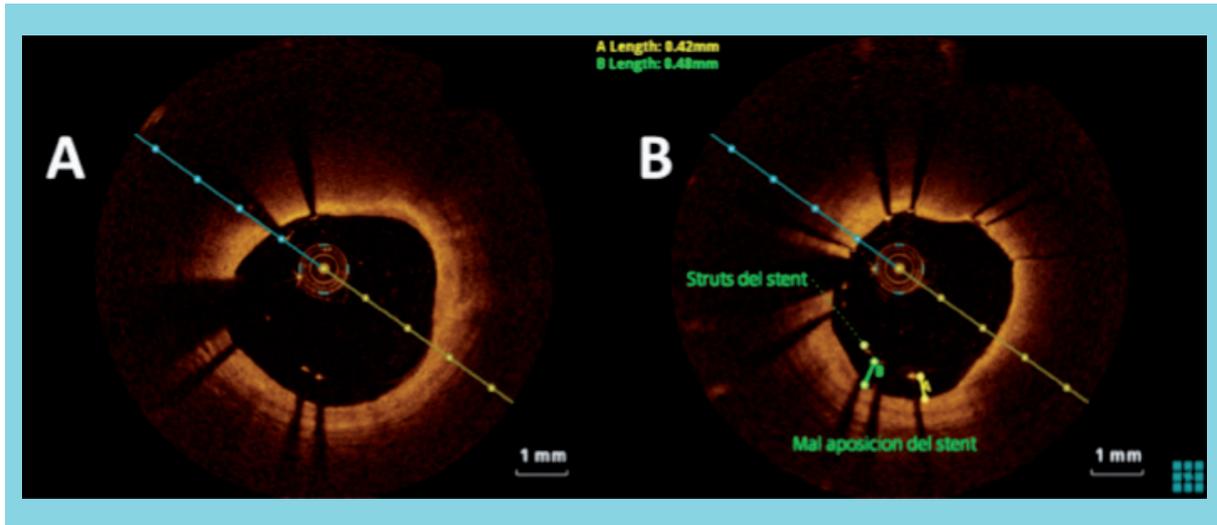


Figura 1. A: Mal aposición del stent. Luego del implante de un stent liberador de drogas de 2.75 mm, se observa como los struts ubicados entre las 6 a 12 hrs del reloj no hacen contacto con la pared arterial. B: La cuantificación ad-hoc de la malaposición evidencia un gap de 0.48 mm.

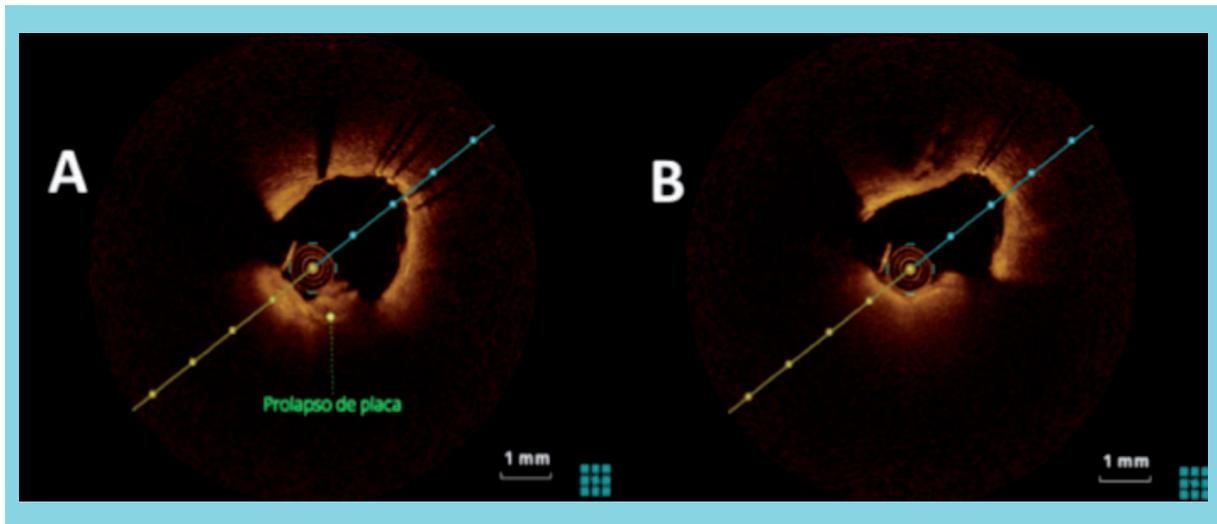


Figura 2. A: Restos de placa que prolapsan a través de los struts del stent. Su presencia se ha asociado con resultados desfavorables y mayor riesgo de trombosis. B: Sub-expansión del stent. Se observa la expansión irregular e incompleta de la prótesis.

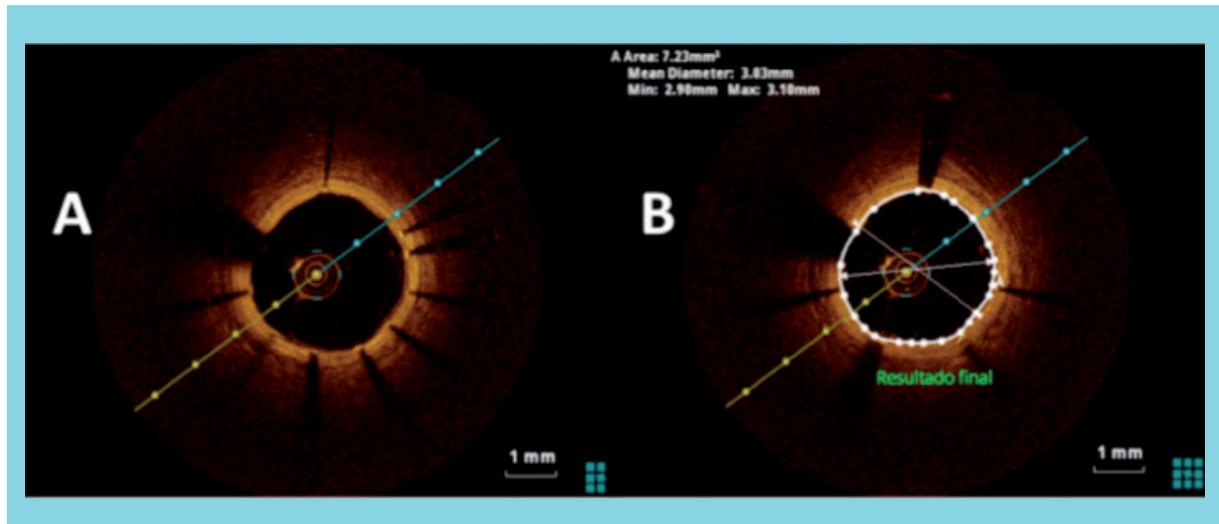


Figura 3. A: Resultado final. Luego de post-dilatación con un balón no-complaciente de 3.0 mm a alta presión se observa una adecuada aposición y expansión del stent, sin restos de placa prolapsada. B: Medición final, demostrando un diámetro mínimo de 3 mm y un área luminal mínima de 7.2 mm².

Referencias:

1. TEARNEY GJ, REGAR E, AKASAKA T, ADRIAENSSENS T, BARLIS P, BEZERRA HG, BOUMA B, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies A Report From the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. J Am Coll Cardiol 2012;59:1058-72.
2. GUAGLIUMI G, COSTA MA, SIRBU V, MUSUMECI G, BEZERRA HG, SUZUKI N, et al. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. Circulation 2011;123:274-81.



Casos Clínicos

Tumor intracardíaco como presentación de leiomiomatosis intravascular

Javier Labbé¹; Andrés Pumarino¹; Gerardo Valdivia¹; Julio Ibarra²;
Lorenzo Merello²; Manuel Quiroz³.

1 Unidad de Cirugía Cardiovascular, Hospital Dr. Leonardo Guzmán, Antofagasta, Chile.

2 Unidad de Cirugía Cardiovascular, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Valparaíso, Chile.

3 Residente Cirugía General, Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán.

Recibido 2 de enero 2014 / Aceptado 10 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 61-66

Resumen: Presentamos un caso de leiomiomatosis intravascular que se extiende a cavidades cardia-

cas derechas, siendo tratado mediante cirugía en un tiempo.

Correspondencia:
Manuel Quiroz Flores
quirozflores.manuel@gmail.com



Intracardiac tumor as presentation of Intravascular leiomyomatosis

We present a case of an intravenous leiomyomatosis extending into the right cardiac chambers, which was treated

by one stage surgery.

Keywords: intravascular leiomyomatosis.

Introducción: El primer caso reportado de leiomiomatosis de origen pelviano con extensión intravascular a cavidades cardíacas fue descrito en 1907 en Alemania por Dürck y Hörmann.^{1,2} Es una patología infrecuente sobre la cual se ha obtenido información debido al reporte de casos aislados alrededor del mundo, contando Chile con el reporte de dos casos por Mertens et al.³

Es una entidad potencialmente mortal, pero con buena respuesta al tratamiento quirúrgico, se presenta generalmente en mujeres con antecedente de tumores uterinos y su clínica puede ser asintomática (hallazgo durante una Ecografía trans-torácica), o sintomática presentando síncope, insuficiencia cardíaca aguda, palpitaciones y muerte súbita.

Los Leiomiomas son neoplasias uterinas frecuentes, su in-

cidencia en Estados Unidos es cercana al 30% en mujeres mayores de 30 años y 80% en mayores de 50 años, de crecimiento hormono-sensible (Estrógeno). Su localización intravascular y extensión intracardiaca son infrecuentes. Su histología se caracteriza por predominio de células musculares lisas y baja tasa mitótica, siendo esencialmente benigno pero con comportamiento agresivo. Se plantea que su origen deriva de células miometriales con crecimiento a los senos venosos miometriales; sin embargo, la proliferación de células musculares lisas de la pared de las venas uterinas también es posible.^{4,5}

Estudios Citogenéticos han demostrado que cerca del 50% de las pacientes presenta anomalías cromosómicas, entre las que destaca en el 20% de los casos la transloca-



ción entre los cromosomas 12 y 14, t(12;14)(q15;q24). La presencia de esta translocación podría ser la génesis de la patología y a su vez un factor de mal pronóstico.⁶ Presentamos un caso tratado en la Unidad de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional de Antofagasta.

Caso clínico

Mujer de 36 años de edad, de nacionalidad boliviana, con antecedentes de: miomectomía (2007), histerectomía total y salpingo-ooforectomía derecha (2009) por Leiomioma intravascular, tumorectomía abdominopélvica, nefrectomía izquierda y sigmoidectomía (2011) por leiomiomatosis peritoneal diseminada y tumorectomía abdominopélvica con ooforectomía izquierda (2012) por recidiva.

No tenía antecedentes familiares de patología cardíaca, patologías crónicas o malignas.

La paciente fue derivada a Cardiología en Abril de 2013 por cuadro de 1 mes presentando 3 episodios de síncope, no asociado a esfuerzo físico y sin otros síntomas.

Al examen físico destacaban pulsos periféricos normales, ritmo cardíaco regular, soplo mitral, aórtico y pulmonar III/VI y examen neurológico normal. En el estudio inicial, el electrocardiograma no mostraba alteraciones y la presión arterial se encontraba en rangos normales.

En el ecocardiograma se apreciaba función ventricular conservada, dilatación auricular derecha, masa móvil auricular que ingresa a ventrículo derecho inicialmente impresionó como un trombo auricular (Figura 1). Se completó el estudio con tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis observándose la presencia de una masa hiperdensa, cuya extensión se prolongaba desde la Vena Cava Inferior (VCI) (Figura 2). Se decidió la resolución quirúrgica mediante intervención en un tiempo con circulación extracorpórea.

A través de esternotomía se accedió a la aurícula derecha, evidenciándose un tumor pediculado originado en VCI, que se reseca en su totalidad (Figura 3). La paciente fue inicialmente trasladada a la unidad de cuidados intensivos coronarios, evolucionando favorablemente las primeras 48 horas, por lo que completó su hospitalización en sala y fue dada de alta al séptimo día del post operatorio. Se le indicó anticoagulación con cumarínicos y control cada 3 meses. Los hallazgos histopatológicos fueron concordantes con una lesión quística benigna, compuesta en su pared por tejido muscular liso, con una proliferación fusocelular benigna, áreas de fibrosis, zonas hemorrágicas y vasos sanguíneos normotípicos entremezclados.

La inmunohistoquímica evidenció un bajo índice mitótico, actina positiva, focal y tenue en el citoplasma de célu-

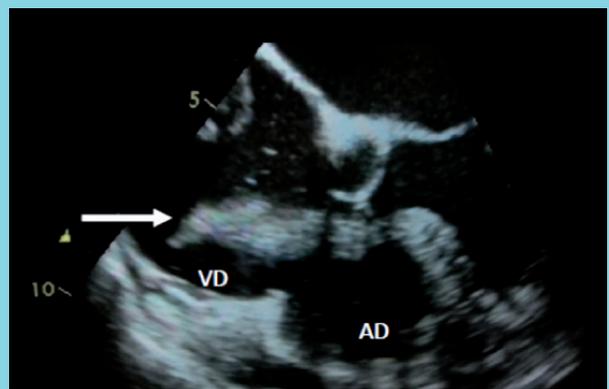


Figura 1.

Ecografía trans esofágica, visión de 4 cámaras: Se observa una masa intracavitaria hiperecogénica flecha que ingresa desde aurícula derecha (AD) hacia ventrículo derecho (VD).

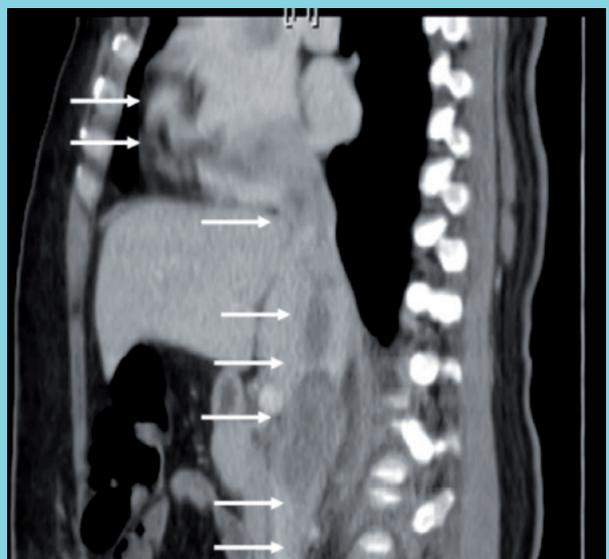


Figura 2.

Tomografía computada de Tórax, abdomen y pelvis: Las flechas señalan la extensión tumoral desde la Vena Cava inferior hacia cavidades cardíacas.

las fusadas y en la pared muscular de vasos sanguíneos. El marcador KI.67 fue positivo en 10 a 15% de los núcleos de células fusadas. Todos estos elementos son concordantes con el diagnóstico de Leiomiomatosis intravascular (LI). A 9 meses de control la paciente no presenta nuevos episodios de síncope, ni otra sintomatología, encontrándose sin signos de recidiva de la enfermedad.

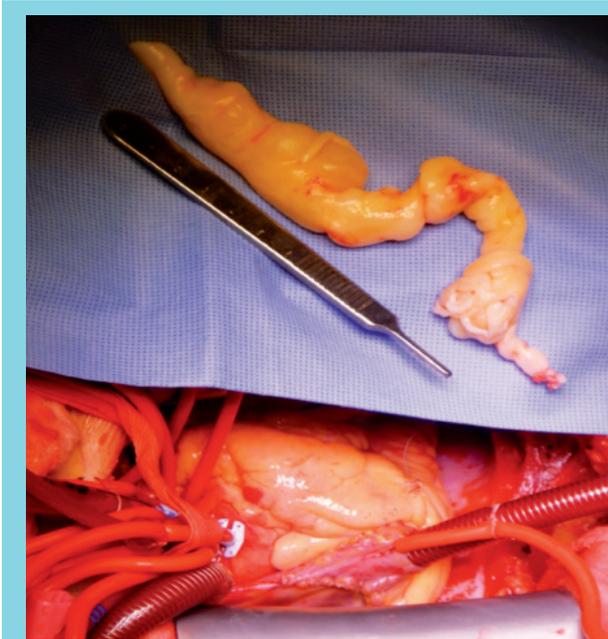


Figura 3.
Pieza quirúrgica de 14 cm correspondiente al tumor intracardiaco,
que presentaba pedículo en Vena Cava inferior.

Discusión

A pesar de ser un tumor benigno, la leiomatosis puede presentarse con gran agresividad, comprometiendo desde las venas pélvicas, las venas ilíacas, la Vena Cava inferior, las venas renales e incluso cavidades cardíacas derechas y arteria pulmonar. Incluso existen casos de metástasis pulmonares, cerebrales y afectación linfonodal.

El compromiso de cavidades cardíacas es infrecuente estimándose en el 10% de los casos. Los casos recopilados a nivel mundial alcanzan 194 a Febrero de 2013.^{7,8} Se presenta exclusivamente en mujeres entre los 20 y 80 años, siendo más frecuente en la quinta década. En el estudio de Li et al.⁸ se encontró que eran principalmente mujeres multíparas. El antecedente de una cirugía por mioma uterino (Miomectomía o Histerectomía) previa o presencia de un mioma concomitante se observó en el 83,5% de los casos. El intervalo de tiempo entre el procedimiento quirúrgico ginecológico y el diagnóstico de la entidad varió desde 3 meses a 40 años. Se han reportado dos casos en mujeres embarazadas.^{9,10}

A pesar de la extensión del tumor hasta las cavidades cardíacas, el cuadro puede ser asintomático. La clínica dependerá del tamaño del tumor y sus dimensiones, siendo el

síntoma más frecuente la disnea (36,7%), luego el síncope (26,6%), edema de extremidades inferiores (26%), palpitaciones (20%), y fatiga, ascitis, injurgitación yugular, dolor torácico, dolor abdominal y hepatomegalia con cerca del 10% cada uno.⁸

La presentación clínica por embolización distal es rara. Sin embargo, existen reportes de Síndrome de Budd Chiari debido a trombosis oclusiva de las venas hepáticas, como fue uno de los casos presentados por Mertens et al.^{3,11}

En el estudio de Li et al, se reporta un soplo sistólico o diastólico en un tercio de los pacientes. A su vez, el electrocardiograma es normal en el 40,7% de los casos y se han reportado alteraciones inespecíficas del segmento ST, taquicardia sinusal y arritmias.⁸

La Ecografía es, sin duda, una gran herramienta para realizar el diagnóstico inicial. Permite ver en tiempo real el comportamiento del tumor intracardiaco, el de las válvulas y la función cardíaca.¹² Si bien la ecografía trans-torácica permite una visualización del tumor, se ha demostrado que la ecografía trans-esofágica ofrece mejores resultados diagnósticos y ha permitido un mejor desempeño quirúrgico al ofrecer mayores detalles sobre la localización del tumor, las cavidades cardíacas y la presencia de adherencias.^{13, 15}

La tomografía computacional y la resonancia magnética que permiten evaluar el tamaño, la localización y el origen de la LI que invade cavidades cardíacas, son la mejor forma de obtener información sobre la anatomía del tumor.¹⁶ La tomografía de tórax abdomen y pelvis permiten además ayudar a determinar la etiología según se localice el punto de origen del tumor. La resonancia magnética tendría ventajas sobre la tomografía ya que permite una mejor visualización de tejidos blandos y de la sangre sin necesidad de contraste, sin embargo, ambos son efectivos y permiten una adecuada planificación de la cirugía.

Diagnóstico

Cuatro entidades pueden producir masas cardíacas intracavitarias: variaciones de la normalidad, trombos, vegetaciones y neoplasias.¹⁷ En relación a la patología neoplásica, las sospechas incluyen, mixoma auricular derecho, carcinoma de células renales, tumor de Wilms, leiomiomatosis con invasión cardíaca, metástasis de leiomioma y otras metástasis tumorales. La mayoría de las veces el mixoma auricular es de localización izquierda.⁸ El carcinoma de células renales es uno de los diagnósticos diferenciales que debe confirmarse mediante el estudio histopatológico. Es el tumor que con mayor frecuencia se extiende a la VCI y cavidades cardíacas derechas, en la presencia de masa



renal y la indemnidad de la VCI infrarrenal simplifican el diagnóstico.^{8,17}

El Carcinoma de células renales y el tumor de Wilms pueden ser distinguidos mediante estudio de imágenes. El tumor de Wilms es más frecuente en niños, sin embargo, la extensión cardíaca se ha reportado en adultos.

La historia de histerectomía o miomectomía previa, y la presencia de miomatosis uterina, coexistente con un tumor de cavidades derechas, plantea la posibilidad de LI.

Las metástasis del Leiomioma pueden presentarse en tejidos pulmonares, linfonodos, muscular, subcutáneo, así como en el espacio retroperitoneal y otros órganos. La presentación intracardíaca no está asociada a metástasis pulmonar.

Otros tumores metastásicos involucran tanto pericardio como miocardio, y no solo la cavidad cardíaca.

Tratamiento

El tratamiento de la LI es quirúrgico; la cirugía precoz y la resección total son altamente curativos. Existe una clasificación que permite determinar el mejor abordaje de acuerdo a las características de la LI, propuesta por Gan et al. en 2009.¹⁸ Actualmente, la estrategia en auge es la cirugía en un tiempo con abordaje torácico y abdominal simultáneo, permitiendo a dos equipos trabajar de forma separada

en la extensión abdominal y cardíaca del tumor. Entre las ventajas de esta estrategia se cuentan la disminución de complicaciones hemodinámicas, disminución de riesgo anestésico, reducción del riesgo de embolismo tumoral causado por una resección incompleta, la disminución del tiempo operatorio y de los costos.

En caso de LI confirmada y coexistencia de mioma uterino es recomendable la histerectomía, pudiendo recomendarse la salpingooforectomía bilateral, debido a la dependencia estrogénica del tumor, a pesar de no existir resultados concluyentes sobre la disminución de recidiva luego de esto. A su vez, la ligadura de las venas que originan el tumor es parte del protocolo estándar de esta cirugía y tiene buenos resultados.

La terapia antiestrogénica o la radioterapia por si solas no han demostrado utilidad en esta patología. Sin embargo, existen reportes que recomiendan el uso de Tamoxifeno en casos de resección incompleta para disminuir recidivas aún cuando no existen evidencias de su utilidad.¹⁹

Agradecimientos: Al Hospital Dr. Gustavo Fricke y Fundación Dr. Jorge Kaplan Mayer, de Viña del Mar, por su colaboración durante la implementación de la Unidad de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional de Antofagasta.

Referencias:

1. DÜRCK H. Ueber ein kontinuierlich durch die learned Hohlene in das Herz vorwachsendes Fibromyom des Uterus. München Med Wochenschr 1907;54:1154.
2. HÖRMANN K. Über einen Fall von myomatosem Uterus Tumor. Zentralbl Gynakol 1907;51:1604-5.
3. MERTENS R, VALDÉS F, MUÑOZ C, IRARRÁZAVAL M, BRAÑES J, RIQUELME C, et cols. Leiomiomatosis intravenosa de origen pelviano con extensión intracardiaca. Reporte de dos casos. Rev Med Chil 2012; 140: 906-9.
4. KOCICA M, VRANES M, KOSTIC D, KOVACEVIC-KOSTIC N, LACKOVIC V, BOZIC-MIHAILOVIC V, et al. Intravenous leiomyomatosis with extension to the heart: Rare or underestimated? J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 1724-6.
5. WORLEY M, AELION A, CAPUTO T, KENT K, SALEMI A, KRIEGER K, et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: a single-institution experience. Am J Obstet Gynecol 2009;201: 574-5.



6. DAL CIN P, QUADE B, NESKEY D, KLEINMAN M, WEREMOWICZ S, MORTON C. Intravenous Leiomyomatosis is Characterized by a der(14)t(12;14)(q15;q24). *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36: 205-6.
7. LEE S, KIM DK, NARM KS, CHO SH. Pulmonary artery embolization of intravenous leiomyomatosis extending into the right atrium. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 44: 243-6
8. LI B1, CHEN X, CHU YD, LI RY, LI WD, NI YM. Intracardiac leiomyomatosis: a comprehensive analysis of 194 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17:132-9.
9. LING FT, DAVID TE, MERCHANT N, YU E, BUTANY JW. Intracardiac extension of intravenous leiomyomatosis in a pregnant woman: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 2000;16:73-9.
10. MAROM D, PITLIK S, SAGIE A, OVADIA Y, BISHARA J. Intravenous leiomyomatosis with cardiac involvement in a pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:620-1.
11. KUENEN BC, SLEE PH, SELDENRIJK CA, WAGENAAR SS. Intravenous leiomyomatosis complicated by Budd-Chiari syndrome. *Postgrad Med J* 1996;72:686-8.
12. TORRES F, TYE T, URBANOWICZ J. Transesophageal echocardiographic identification of intracardiac leiomyomatosis. *J Diagnostic Medical Sonography* 1989;5:258-60.
13. GEHR NR, LUND O, ALSTRUP P, NIELSEN JS, VILLADSEN AB, BARTHOLDY NJ. Recurrence of uterine intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. Diagnostic considerations and surgical removal. *Scand Cardiovasc J* 1999;33:312-4.
14. HARRIS LM, KARAKOUSIS CP. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: tumor thrombectomy through an abdominal approach. *J Vasc Surg* 2000;31:1046-51.
15. LUCIANI N, ANSELMINI A, GLIECA F, MARTINELLI L, POSSATI G. Diagnostic and surgical issues in emergency presentation of a pelvic leiomyoma in the right heart. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1589-92.
- 16.- ALTINOK D, YILDIZ YT, TACAL T, KARAPINAR K, ER-YILMAZ M. MRI of intravascular leiomyomatosis extending to the heart. *Eur Radiol* 2000;10:871.
- 17.- ARAVENA F, ARAYA N, MORALES J, CARABANTES J, SANHUEZA P. Masa cardíaca derecha, a propósito de un caso. *Rev Chil Cardiol* 2013; 32: 66-70.
18. GAN HL, ZHANG JQ, BO P. The classification and surgical strategy of intracardiac leiomyomatosis. *Asian J Surg* 2009;32:129-36.
19. RICCI MA, CLOUTIER LM, MOUNT S, WELANDER C, LEAVITT BJ. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. *Cardiovasc Surg* 1995;3:693-6.



Miocardopatía periparto. Caso clínico

*Germán Armijo¹, Pilar Acuña⁴, Byron Sarango², Carlos Tamayo³,
Hernán Donoso², Patricio Sanhueza², Pablo Sepúlveda²*

1 Residente de Cardiología.

2 Cardiólogo.

3 Residente de Medicina Interna,

4 Médico Internista.

Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile.

Recibido 23 de diciembre 2013 / Aceptado 10 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 67-73

Resumen: Se presenta el caso clínico de una mujer de 20 años que presenta insuficiencia cardíaca de rápida instalación, asociada a síntomas de infección respiratoria viral, 9 semanas post parto. Previamente había presentado hipertensión en el puerperio precoz. Se demostró una severa disfunción sistólica (FE 12%). Se recuperó con medidas convencionales del trata-

miento de Insuficiencia cardíaca y finalmente recibió bromocriptina basado en reportes favorables de la literatura respecto del uso de este fármaco. En el control al año de su alta, se mantenía asintomática pero persistía severa disminución de la FE (18%) y dilatación de cavidades izquierdas. Se revisa la información acerca de esta patología.

Correspondencia:

Dr. Germán Armijo.
Hospital San Juan de Dios
garmijo.md@gmail.com



Per partum Cardiomyopathy: case report

A 20 year old woman developed rapidly progressive heart failure 9 weeks after delivery. For a few weeks she was hypertensive. A severe systolic dysfunction with an EF of 12% was shown on echocardiography. She recovered on conventional treatment of congestive heart failure. Eventually she received bromocripti-

ne with the basis of favorable literature reports. A follow up control at one year showed an asymptomatic patient, however severe systolic dysfunction with EF 18% was still present

Keywords: Per partum cardiomyopathy, heart failure, bromocriptine

Introducción:

La Miocardio patía Periparto (MCPP) es una entidad clínica con una frecuencia variable según la zona geográfica en estudio.¹ Se caracteriza por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y posterior aparición de síntomas de falla cardíaca, los cuales pueden ocurrir durante el último mes de gestación y los primeros cinco meses postparto.² Su etiología no está del todo aclarada, pero se plantean diferentes teorías. La presentación clínica guarda gran similitud con las demás causas de Insuficiencia cardíaca, aunque se han descrito presentaciones atípicas.

Caso clínico:

Mujer de 20 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de cardiopatía. Primípara. Parto vaginal indu-

cido por embarazo en vías de prolongación, sin complicaciones más que HTA en el puerperio inmediato, que normaliza al cabo de 40 días post parto. Se mantuvo asintomática en capacidad funcional I de la NYHA, hasta dos meses y una semana postparto, en que inicia cuadro de odinofagia, dolor torácico opresivo irradiado a mandíbula y epigastrio, sin síntomas neurovegetativos. Consulta en el servicio de urgencia, donde se diagnostica una infección respiratoria de vía aérea superior recibiendo manejo sintomático, posterior a lo cual se agrega compromiso de estado general, deterioro de su capacidad funcional, con disnea progresiva hasta hacerse de reposo, ortopnea de 3 almohadas, vómitos, epigastralgia y edema generalizado, motivando su hospitalización.

Al examen de ingreso destacaba: PA 121/62 mmHg; Fc

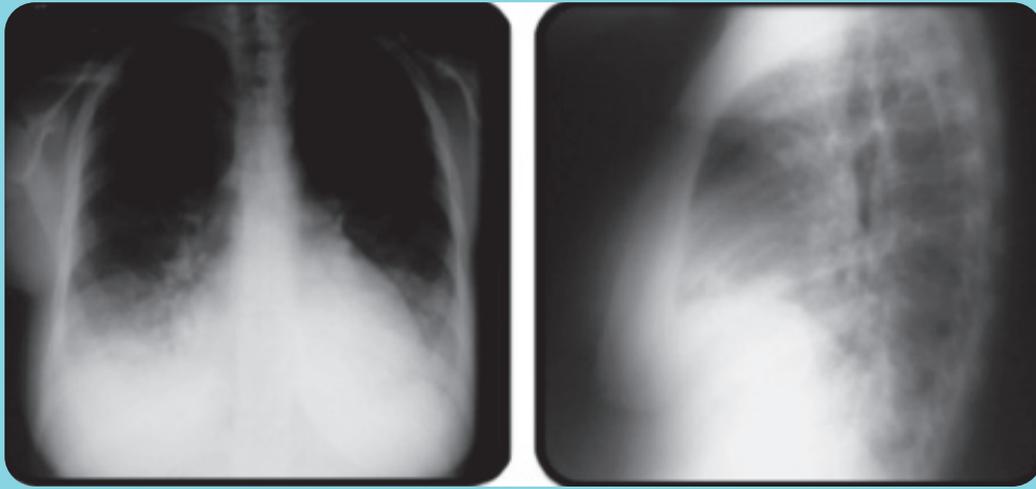


Figura 1. Radiografía de tórax Antero-Posterior y lateral izquierda. Se aprecia Cardiomegalia y derrame pleural bilateral.

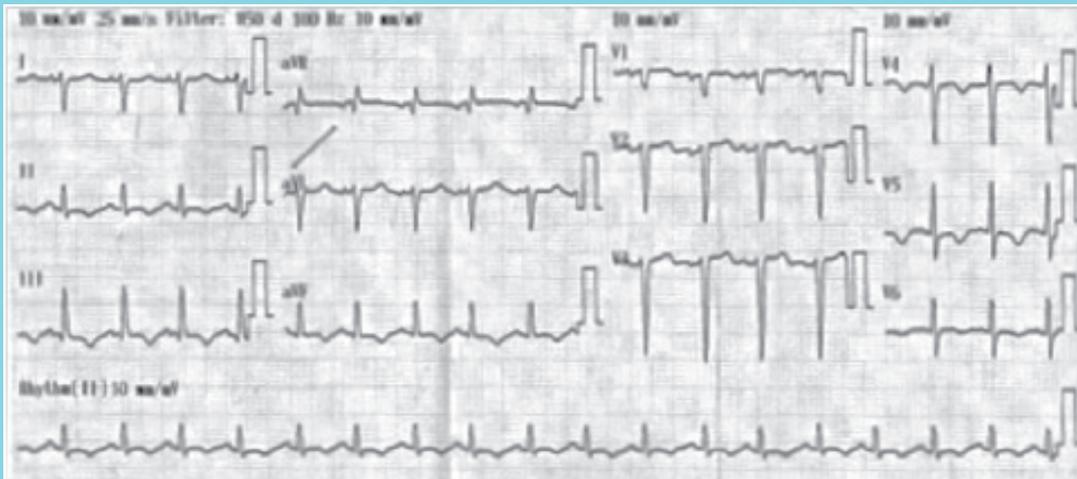


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones.

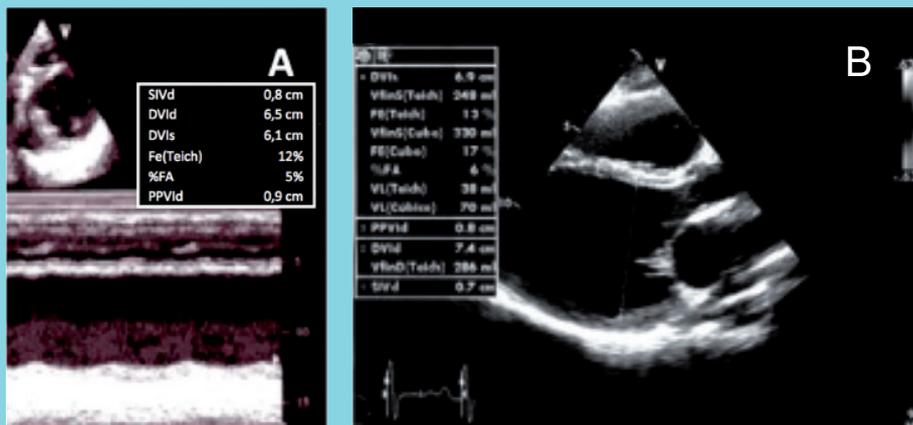


Figura 3. Ecocardiografía. A) Eje corto paraesternal – modo M- con hipoquinesia global y dilatación de VI (DVID 65 mm – DVIs 61 mm), Fe 12% B) Control anual - Eje largo paraesternal. DVID 74 mm – DVIs 69 mm. Fe 17%.



	Haití 2005 (n=98)*	Sudáfrica 2005 (n=100)*	EEUU 2005 (n=100)¶	USA 1971 (n=27)§
Edad	31,8 (16-51)	31,6 (6,6, 18-45)	30,7 (6,4, 16-43)	14 >30 à y 13 <30 à.
Multiparidad	4,3 (1-10)	3 (1-7)	2,6 (1-10)	(29%)G1-2, 19 (71%) >G3
Primigestas	24 (24,5%)	20 (20%)	37 (37%)	8 (29%)
Hipertensión/Toxemia	4 (4%)	2 (2%)	43 (43%)	6 (22%)
Uso de Tocolítics	0	9 (9%)	19 (19%)	0
Ascendencia africana	98 (100%)	100 (100%)	19 (19%)	25 (93%)
Embarazo múltiple	6 (6%)	6 (6%)	13 (13%)	2 (7%)
Mortalidad	15 (15,3%)	15 (15%)	9 (9%)	11 (40,7%)
Estudios: *Prospectivo de 1 centro. ¶ Multicéntrico retrospectivo. § Retrospectivo de 1 centro.				

Tabla 1. Comparación de potenciales factores de riesgo y Mortalidad asociada a MCPP en 4 series. Adaptado Sliwa et al. Lancet 2006; 368:687-693.7

101 x` regular; polipnea de 26x` con uso de musculatura accesoria, edema de partes blandas, ingurgitación yugular, signología pulmonar húmeda con ocupación pleural bibasal (Figura 1), ritmo cardíaco regular en 3 tiempos por tercer ruido, soplo de regurgitación mitral, y hepatomegalia leve sensible. Electrocardiograma (Figura 2): Ritmo sinusal 100x`, conducción AV normal, hemibloqueo izquierdo posterior, mala progresión de R en precordiales, QTc 0,46 seg y ondas T negativas asimétricas en pared inferior y lateral.

El Ecocardiograma (Figura 3) demostró dilatación de cavidades izquierdas con hipoquinesia global y disfunción sistólica severa de VI, FeVI Simpson 12%, insuficiencia mitral severa funcional. Por sospecha de MCPP se traslada a la Unidad Coronaria de nuestro centro en regulares condiciones generales con PA 88/59 mmHg, requerimiento de inótropos y terapia depleitiva en fase inicial con traslape a Nebivolol, Isosorbide, Hidralazina, Enalapril y anticoagulación con heparina, Su evolución fue favorable con recuperación de su CF a II-III. En base a la revisión de la literatura se decide adicionar a la terapia convencional Bromocriptina en dosis de 2,5 mg dos veces al día vo, con seguimiento clínico y ecocardiográfico. Al año se mantenía en CF II-III con persistencia de disfunción ventricular severa (FE estimada 18%) y dilatación severa de cavidades izquierdas (VI 74/69 mm).

Discusión

Los reportes acerca de la incidencia de MCPP varían de acuerdo a la situación geográfica, con cifras que van desde 1:5.000 en EEUU, 1:1000 en Sudáfrica hasta 1:300 en Haití y 1:100 en Nigeria, siendo en estos últimos donde

más estudios sobre MCPP se han realizado¹. Entre las razones que podrían explicar la diferencia entre las incidencias se encuentra la aplicación de diferentes criterios diagnósticos, la poca exclusión de otras enfermedades y las diferencias culturales, como la ingesta de sal durante el embarazo y el período puerperal².

La ocurrencia de esta enfermedad es mayor en mujeres sobre 30 años, sin embargo ha sido reportada en mujeres de todas las edades. Los factores de riesgo conocidos se describen en la Tabla 1.

En la población general la MCPP a menudo tiene un comportamiento familiar siendo mayor su aparición entre mujeres con algún familiar de primer grado afectado. Se plantea la existencia de anomalías genéticas que determinarían alteraciones proteicas (relaxina, distrofina, troponinas) que condicionarían mayor susceptibilidad al desarrollo de MCPP.

La etiología de la MCPP es aún incierta. Muchos mecanismos patogénicos han sido propuestos, pero ninguno hasta el momento resulta definitivo. La Miocarditis se ha relacionado con la MCPP con estudios que demostrarían incidencias de 8 a 78% de las pacientes biopsiadas incluir referencia. Sin embargo, estudios posteriores difieren de dichos resultados⁵.

Por otra parte, existen resultados contradictorios que han relacionado fuertemente la infección por ciertos virus con el desarrollo de la MCPP, al encontrar genoma viral en biopsias miocárdicas, planteando una mayor susceptibilidad del miocardio materno a la infección viral durante el período periparto.⁷

Otro factor que pudiera contribuir es el microquimerismo fetal, que es el paso de células fetales a la circulación



Criterios Diagnósticos de MCPP.	
Criterios Clínicos:	
•Desarrollo de insuficiencia cardíaca en el último mes de embarazo o dentro de los cinco meses posteriores al parto.	
•Ausencia de otra causa identificable de insuficiencia cardíaca.	
•Ausencia de enfermedad cardíaca evidenciada antes del último mes del embarazo.	
Criterios Ecocardiográficos de disfunción VI:	
•Fracción de eyección < 45% con uno o más de los siguientes hallazgos:	
•Fracción de acortamiento de Ventrículo izquierdo < 30%.	
•Volumen de fin de diástole de VI > 2.7 cm/m2 de superficie corporal.	

Tabla 2. Criterios diagnósticos de MCPP.

materna. Esto parece estar presente en mayor frecuencia y cantidad en mujeres con MCPP, y se ha relacionado además con la presencia de anticuerpos contra proteínas específicas del tejido cardíaco.^{7, 10}

La respuesta inflamatoria aumentada por sí misma o como efector de otro proceso (ej: autoinmunidad, infecciones) parece ser uno de los factores involucrados en la MCPP. En este sentido, se ha encontrado en diversos estudios aumento de mediadores inflamatorios como Proteína-C reactiva (PCR), Factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquina-6 y mediadores apoptóticos como FAS/Apo-1.⁹ Algunos de los últimos y más interesantes factores encontrados es el hallazgo de niveles aumentados de Cathepsina-D en el periodo periparto. Esta enzima lisosomal es capaz de cortar la Prolactina dejándola en una forma más pequeña, de 16-KDa. Entre sus acciones se encuentra promover la apoptosis, la inflamación del endotelio y disminuir el metabolismo del cardiomiocito. Esto lleva a la reducción de la capacidad contráctil del miocardio y con ello a la disfunción cardíaca. Estudios recientes han demostrado la relación entre estrés oxidativo, aumento del corte de Prolactina, niveles elevados de proBNP y aumento de mediadores de inflamación, como IFN- γ .¹²

En modelos murinos knock-out para el gen del STAT-3 se ha demostrado gran mortalidad postparto, relacionado a falla cardíaca y apoptosis. Las vías activadas por el STAT-3 parecen proteger del estrés del postparto, que correspondería a estrés oxidativo facilitado por la presencia de Prolactina en su forma de 16-kDa.^{7, 12}

La forma de presentación más común es con síntomas y signos de insuficiencia cardíaca sistólica con disnea de esfuerzo, ortopnea, edema, disnea paroxística nocturna, tos,

molestias abdominales por congestión hepática, dolor precordial o palpitations, con capacidad funcional III a IV de la NYHA al momento del diagnóstico.

Los signos precoces suelen pasar desapercibidos por confundirse con procesos normales del embarazo. Es importante sospechar la MCPP en cualquier paciente con disnea inexplicada durante periodo perinatal, ya que un retraso en el diagnóstico puede asociarse a un peor pronóstico. La formación de trombos en el VI es una complicación frecuente en pacientes con FEVI menor a 35%, y la embolia periférica en sus diversas formas de presentación clínica, puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

En el electrocardiograma pueden encontrarse signos de hipertrofia ventricular izquierda, anomalías del segmento ST, taquicardia sinusal, fibrilación auricular, hipertrofia auricular, desviación del eje a izquierda, Q en pared anteroseptal, PR prolongado o bloqueos de rama.

En la actualidad, el diagnóstico de MCPP se basa en criterios clínicos y ecocardiográficos que se resumen en la Tabla 2¹⁰⁻¹¹.

La exclusión de otras causas de miocardiopatía dilatada (MCD) es esencial para plantear el diagnóstico de MCPP pudiendo ser necesario una biopsia endomiocárdica como estudio diferencial de otras causas de MCD o en caso de falta de respuesta a tratamiento en un plazo de 1 a 2 semanas.

La terapia estándar de la MCPP es similar a la utilizada en otras causas de falla cardíaca. La inhibición del eje Renina – Angiotensina – Aldosterona es útil para reducir la postcarga. Sin embargo, en mujeres embarazadas están contraindicados, por lo que la Hidralazina es una



alternativa razonable (con o sin asociación a nitratos). Otro pilar de la terapia es el uso de β -bloqueadores, que además de controlar la taquicardia, disminuyen el riesgo de arritmias y muerte súbita en este grupo. Digitálicos pueden usarse para aumentar la contractilidad, y son seguros en el embarazo, cuidando los niveles plasmáticos, pues concentraciones excesivas se han asociado a peor evolución, y las mujeres, más aún las embarazadas, son altamente sensibles a su acción. Los diuréticos son parte fundamental del manejo sintomático, a través de disminución tanto del volumen circulante excesivo como de la precarga. En pacientes con FE muy baja (< 35%) estaría indicado el uso de anticoagulantes debido al alto riesgo trombótico, que se suma al estado protrombótico propio del embarazo y periparto y eventualmente el apoyo con resincronizador o desfibrilador frente a la persistencia de la disfunción ventricular en el tiempo.^{7,11,13,16}

Basándose en los hallazgos fisiopatológicos recientes, se han propuesto nuevas terapias específicas para la MCPP:

1. Inmunosupresores: Tanto corticoides como Azatioprina han sido probados con resultados diversos. Su uso podría

plantearse en pacientes con biopsia que muestre infiltración linfocítica (Miocarditis) en ausencia de partículas virales.^{7,11,13}

2. Inmunomoduladores: Inhibidores de la producción de TNF- α como la Pentoxifilina ha sido utilizada con resultados favorables a largo plazo en ensayos no randomizados, con reducción de mortalidad, mejoría de CF y menor remodelado VI¹⁴⁻¹⁵.

3. Inhibidores de prolactina: La Bromocriptina, un derivado del Ergot que es capaz de aumentar la inhibición tónica del hipotálamo sobre el lactotrofo, que es el productor de Prolactina, es uno de los últimos fármacos probados en MCPP. Existen reportes de casos con resultados exitosos en pacientes con MCPP con disfunción ventricular severa y como prevención 2ria en pacientes con antecedentes previos de MCPP.¹²

A pesar de la reversibilidad parcial o total que ocurre en un porcentaje importante de los casos, en pacientes muy graves puede ser necesario utilizar dispositivos de asistencia ventricular o realizar un trasplante cardíaco, si los recursos disponibles lo permiten señalando en algunas series una necesidad de trasplante de un 4-10%¹⁷.

Referencias:

1. SLIWA K, DAMASCENO A, MAYOSI BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112:3577-3583.
2. FORD L, ABDULLAHI A, ANJORIN FI, DANBAUCHI SS, ISA MS, MAUDE GH, et al. The outcome of peripartum cardiac failure in Zaria, Nigeria. *QJM* 1998; 91:93-103.
3. SLIWA K, FETT J, ELKAYAM U. Seminar (Review) *Lancet* 2006: Peripartum Cardiomyopathy. *Lancet* 2006; 368:687-693.
4. PEARL W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129:421-422.
5. RAMARAJ R, SORRELL VL. Peripartum Cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76:289-296.
6. HILFIKER-KLEINER D, KAMINSKI K, PODEWSKI E, BONDA T, SCHAEFER A, SLIWA K. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128:589-600.
7. SLIWA K, SKUDICKY D, BERGEMANN A, CANDY G, PUREN A, SARELI P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/Apo-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:701-05
8. ISEZUA SA, NJOKU CH, AIREDE L, YAGOOB I, MUSA AA, BELLO O. Case report: acute limb ischaemia and gangrene associated with peripartum cardiomyopathy. *Niger Postgrad Med J* 2005; 12:237-40.



9. WITLIN AG, MABIE WC, SIBAI BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:182-8.
10. PEARSON GD, VEILLE JC, RAHIMTOOLA S, HSIA J, OAKLEY CM, HOSENPUD JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283:1183-1188.
11. HIBBARD J, LINDHEIMER M, LANG RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999; 94:311-316.
12. MANOLIO TA, BAUGHMAN KL, RODEHEFFER R, PEARSON TA, BRISTOW JD, MICHELS VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop) [comment]. *Am J Cardiol* 1992; 69:1458-1466.
13. CUNNINGHAM FG, PRITCHARD JA, HANKINS GD, ANDERSON PL, LUCAS MJ, ARMSTRONG KF. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events. *Obstet Gynecol* 1986; 67:157-168.
14. SKUDICKY D, BERGEMANN A, SLIWA K, CANDY G, SARELI P. Beneficial Effects of Pentoxifylline in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Carvedilol: Results of a Randomized Study. *Circulation* 2001; 103:1083-1088.
15. SLIWA K, WOODIWISS A, LIBHABER E, ZHANJE F, LIBHABER C, MOTARA R, et al. C-reactive protein predicts response to pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6:731-734.
16. HILFIKER-KLEINER D, MEYER GP, SCHIEFFER E, GOLDMANN B, PODEWSKI E, STRUMAN I, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2354-2355.
17. MATSUMIYA G, FUKUSHIMA N, MIYAMOTO Y, SAWA Y, KOSEKI M, NAKAMICHI I, et al. Mechanical Ventricular Assist System Required for Sustained Severe Cardiac Dysfunction Secondary to Peripartum Cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69:362-364.



Instrucciones a los autores

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

Artículos

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

Página de Título

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

Resumen

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

Introducción

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

Métodos

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

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

Resultados

Presente los resultados de manera lógica, secuencial, contestando 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, substituya 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.

TITULO DEL MANSCRITO:

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.

