



Revista Chilena de Cardiología

Investigación clínica

- Maldonado R, et al. IAM con coronarias “normales”. Estudio GEMI.
- Valdebenito M, et al. Tromboaspiración y flujo microvascular en el IAM.
- Stockins B, et al. Síndrome metabólico y ATE coronaria.
- Verdejo H, et al. Función renal y mortalidad por ICC.

Investigación Básica

- Novoa U, et al. Angiotensina-(1-9) disminuye el daño renal en HTA.

Editorial

- Fajuri A. IAM con coronarias “normales”.

Artículos de revisión

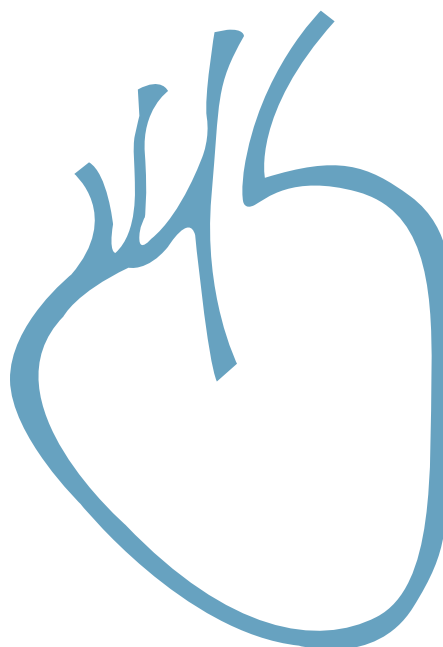
- Romero T. Adherencia al tratamiento antihipertensivo.
- Valentino G, et al. Dieta DASH y menopausia.

Casos clínicos

- Jiménez M, et al. ICC y distrofia de Steinert.
- Labbé J, et al. Traslado de paciente con rotura del septum IV.



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

-
- **Caracterización clínica de pacientes con infarto agudo al miocardio sin lesiones coronarias significativas. Estudio GEMI 2011-2013.** 165
Rodrigo Maldonado, Andrea Madariaga, Constanza López, Carolina Nazzari, Juan Carlos Prieto.
-
- **Utilidad de la tromboaspiración manual de rutina durante la angioplastia primaria en la preservación del flujo microvascular.** 173
Martín Valdebenito, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas, José Luis Winter, Pablo Antileo, Alberto Fuenzalida, Sebastián Flores, Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.
-
- **Asociación entre enfermedad metabólica y severidad de aterosclerosis coronaria evaluada por Score de Gensini.** 181
Benjamín Stockins, Luis Quiñiñir, Virginia Iturrieta, Gabriel López, Hugo Hernández, Rocío Serpell, Luis Bustos.
-
- **Estimación indirecta de la función renal y mortalidad por insuficiencia cardíaca: buscando el mejor predictor.** 189
Hugo Verdejo, Felipe Díaz, Pablo Castro, Víctor Rossel, Roberto Concepción, Luis Sepúlveda.
-



Investigación Básica

- **Angiotensina-(1-9) disminuye el daño renal en la hipertensión arterial renina independiente.** 198
Ulises Novoa, Sonia Abarca, Jackeline Moya, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.

Editorial

- **Infarto agudo al miocardio sin lesiones coronarias significativas** 207
Alejandro Fajuri

Artículo de revisión

- **Adherencia al tratamiento antihipertensivo: ¿por qué aún no despegamos y en qué medida influye en el control de la Presión Arterial?** 210
Tomás Romero.

- **Dieta DASH y menopausia: más allá de los beneficios en hipertensión arterial.** 215
Giovanna Valentino, Rodrigo Tagle, Mónica Acevedo.

Caso Clínico

- **Insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia de Steinert.** 223
Jiménez M, Besa S, Fajuri A.

- **Traslado aéreo con balón de contrapulsación aórtico de paciente con ruptura del septum interventricular post infarto al miocardio.** 228
Javier Labbé, Manuel Quiroz, Nicolás Drolett.

Fe de erratas

234



Summary

Clinical Research

-
- **Clinical characteristics of patients with Acute Myocardial Infarction and no significant coronary artery lesions. GEMI Study (2011-2013).** 165
Rodrigo Maldonado, Andrea Madariaga, Constanza López, Carolina Nazal, Juan Carlos Prieto.
-
- **Routine Thrombi Aspiration during Primary Angioplasty does not improve micro vascular flow compared to conventional angioplasty in ST elevation Myocardial Infarction.** 173
Martín Valdebenito, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas, José Luis Winter, Pablo Antileo, Alberto Fuenzalida, Sebastián Flores, Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.
-
- **Association between metabolic disease and the severity of coronary artery disease measured by Gensini Score.** 181
Benjamín Stockins, Luis Quiñiñir, Virginia Iturrieta, Gabriel López, Hugo Hernández, Rocío Serpell, Luis Bustos.
-
- **Estimation of renal function and mortality in congestive heart failure: a search for the best indicator.** 189
Hugo Verdejo, Felipe Díaz, Pablo Castro, Víctor Rossel, Roberto Concepción, Luis Sepúlveda.
-



Basic Research

- *Angiotensin (1-9) decreases renal damage in renin independent hypertension in rats.* 198
Ulises Novoa, Sonia Abarca, Jackeline Moya, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.

Editorial

- *Acute myocardial infarction with no significant coronary lesions* 207
Alejandro Fajuri

Review Article

- *Adherence to anti-hypertensive therapy: still unsatisfactory and a significant contributor to poor control of hypertension.* 210
Tomás Romero
- *DASH diet and menopause: beyond the benefits on control of blood pressure.* 215
Giovanna Valentino, Rodrigo Tagle, Mónica Acevedo.

Clinical case

- *Congestive Heart Failure due to Steinert's Muscular Dystrophy. Case report* 223
Jiménez M, Besa S, Fajuri A.
- *Air transfer with an aortic balloon counterpulsation of a patient with interventricular septal rupture after myocardial infarction.* 228
Javier Labbé, Manuel Quiroz, Nicolás Drolett.

Errates

234

Sociedad Chilena de Cardiología y
Cirugía Cardiovascular



Sociedad
Interamericana de
Cardiología

XXV CONGRESO INTERAMERICANO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR **2015**

LII CONGRESO CHILENO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

XXXIX Jornada de Enfermería
XXVI Jornada de Kinesiología

5, 6 y 7 de Diciembre 2015

SANTIAGO DE CHILE

Sheraton Santiago
Hotel and Convention Center

Presidente:

Dr. Fernando Lanás Z.

Secretario General:

Dr. Marcelo Llancaqueo V.





Caracterización clínica de pacientes con Infarto Agudo al Miocardio sin lesiones coronarias significativas. Estudio GEMI 2011-2013

Rodrigo Maldonado¹, Andrea Madariaga¹, Constanza López¹, Carolina Nazza³, Juan Carlos Prieto^{2,4}

¹ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

³ Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁴ Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido 12 de noviembre 2014 / Aceptado 6 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 165-172

Antecedentes: El infarto agudo del miocardio (IAM) es consecuencia de la disrupción del endotelio vascular que lleva a oclusión del vaso coronario por un trombo. En la coronariografía de algunos de estos pacientes es posible encontrar arterias coronarias sin lesiones significativas.

Objetivo: Comparar características basales, presentación clínica, tratamiento y mortalidad intrahospitalaria de pacientes con IAM, con y sin lesiones significativas.

Métodos: Se incluyeron 3.194 pacientes registrados en la ficha electrónica GEMI que además del diagnóstico de IAM, hubiesen sido sometidos a estudio coronariográfico. Se consideró "sin lesiones significativas" si ninguna estenosis era \geq al 50%.

Resultados: El grupo sin lesiones significativas correspondió a 116 pacientes (3,6%). La edad promedio en este grupo fue menor (60 ± 14 años vs 62 ± 12

años, $p < 0,024$) y con una mayor proporción de mujeres. En este grupo se observó menor prevalencia de dislipidemia (30,2% vs 42,8%, $p < 0,007$), diabetes mellitus (14,7% vs 28,9%, $p < 0,001$) y tabaquismo (40,5% vs 61,3%, $p < 0,0001$). En el ECG de ingreso predominó el IAM sin SDST y menor elevación de CK y CK-MB, junto a una mejor fracción de eyección. Durante la hospitalización se utilizó menos aspirina, clopidogrel, betabloqueadores, heparina ev y HBPM. Existió un mayor uso de antagonistas de Calcio.

Conclusiones: Los pacientes con IAM sin lesiones significativas tienen una menor carga de factores de riesgo coronario, es más frecuente encontrar al ingreso ECG SSDST, menor grado de daño miocárdico y mejor fracción de eyección. Además, se observan diferencias en el tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes.

Correspondencia:
Dr. Juan Carlos Prieto
jcprieto@med.uchile.cl



Clinical characteristics of patients with Acute Myocardial Infarction and no significant coronary artery lesions. GEMI Study (2011-1013)

Background: Acute myocardial infarction (AMI) is a consequence of disruption of coronary artery lesions leading to intracoronary thrombosis. Some patients with AMI show no significant lesions in a coronary angiography.

Aim: To compare clinical characteristics, treatment and intrahospital mortality in patients with AMI with or without coronary artery lesions.

Methods: 3194 patients from a clinical registry of AMI (GEMI) were included. AMI with no significant coronary artery lesions was defined as the absence of any lesion $\geq 50\%$.

Results: 116 patients (3.6%) had no significant coronary lesions (NSL). Compared to the group with significant lesions (SL), they were younger (60 ± 14 years vs 62 ± 12 years, $p < 0,024$) and the proportion of women was higher. NSL patients lower prevalence of hyperli-

pidemia (30,2% vs 42,8%, $p < 0,007$), diabetes mellitus (14,7% vs 28,9%, $p < 0,001$) and smoking habit (40,5% vs 61,3%, $p < 0,0001$). NSL patients had a higher prevalence of non ST elevation AMI and lower levels of CK and CK-MB, as well as a lower ejection fraction. During hospitalization, NSL patients received aspirin, clopidogrel, betablockers, iv heparin and LMW heparin, less frequently than SL patients. In contrast, they received calcium antagonists more frequently.

Conclusion: Patients with AMI and no significant coronary lesions have a lower prevalence of coronary artery disease risk factors. A greater frequency of non ST elevation AMI, lower indices of myocardial necrosis and better EF was also observed. The intensity of pharmacologic therapy was lower.

keywords: myocardial infarction, acute; coronary stenosis; hospital mortality



Introducción:

Actualmente, está bien establecida la manera en que se diagnostica un Infarto Agudo al Miocardio (IAM), basado en la presentación clínica y los cambios electrocardiográficos y ratificado por la elevación de marcadores de daño miocárdico.¹

La ruptura de una placa aterosclerótica en una arteria coronaria inicia una respuesta de agregación plaquetaria, que puede concluir en la oclusión del vaso.² Este proceso trombótico se instala en las arterias coronarias epicárdicas, reduciendo el flujo y disminuyendo la perfusión a nivel de la microcirculación.³

Sin embargo, al estudiar mediante coronariografía a estos pacientes, existe la posibilidad de encontrar arterias coronarias sin lesiones significativas, entidad que representa un desafío para su manejo clínico.⁴

La literatura disponible que analiza esta condición, revela una prevalencia entre el 1-12% del total de infartos, dependiendo de la definición "sin lesiones significativas", que considera desde la ausencia total de estenosis hasta la presentación de lesiones menores al 50%.⁵⁻⁸

El objetivo de este trabajo es describir y comparar a los pacientes con IAM y arterias coronarias sin lesiones significativas, en relación a: características basales, presentación clínica, tratamiento farmacológico y mortalidad intrahospitalaria. Además, evaluar la asociación entre pacientes con arterias coronarias sin lesiones significativas y factores de riesgo coronario.

Material y métodos:

Se realizó un estudio transversal de pacientes registrados en la ficha electrónica del Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto (GEMI), en 20 hospitales chilenos durante el período 2011-2013.

Criterios de inclusión: Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieran con las siguientes características.

- Pacientes ingresados con diagnóstico de IAM que cumplieran con al menos 2 de los siguientes criterios: 1) síntomas compatibles con IAM por lo menos de 30 minutos de evolución, 2) cambios ECG en dos derivadas continuas con elevación o depresión del segmento ST o cambios isquémicos en la repolarización ventricular y 3) elevación de marcadores séricos de necrosis miocárdica (troponina T o I, CK total, CK-MB).
- Pacientes estudiados con coronariografía durante su hospitalización.

Se dividieron los pacientes en dos grupos:

- Grupo sin lesiones significativas: pacientes con lesiones coronarias <50%. No sometidos a trombolisis durante hospitalización y sin antecedentes de cirugía coronaria ni angioplastia previa.
- Grupo con lesiones significativas: Pacientes con al menos estenosis coronaria $\geq 50\%$.

Variables analizadas:

- Características demográficas y factores de riesgo coronario: edad, sexo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, tabaquismo y consumo de drogas.
- Historia cardiovascular: IAM previo, Antecedentes familiares, Angor crónico e Insuficiencia cardíaca.
- Presentación y evolución del cuadro actual: ECG de ingreso, Killip al ingreso y Fracción de eyección.
- Marcadores de daño miocárdico: Peak CK, Peak CK-MB, Peak Troponina.
- Tratamiento farmacológico al ingreso, intrahospitalario, y al egreso: Aspirina, Clopidogrel, Betabloqueadores, Estatinas, IECA/ARA II, Antagonistas del calcio, Heparina endovenosa (ev) y Heparina de bajo peso molecular (BPM).
- Mortalidad intrahospitalaria.

Análisis estadístico:

Las variables continuas: edad y fracción de eyección, fueron descritas mediante promedio y desviación estándar, y comparadas entre grupos mediante la prueba de t student. Las variables Peak CK, Peak CK-MB y Peak troponina, fueron descritas a través de la mediana, percentiles 25 y 75, y comparadas mediante test de medianas. Las variables categóricas fueron comparadas entre grupos mediante test de chi cuadrado. Se aplicó modelo de regresión logística para determinar los factores predictivos de IAM sin lesiones coronarias. Se consideró significativo un $p < 0,05$, y se establecieron intervalos de confianza de 95%. Se utilizó el programa STATA11.

Resultados:

De los pacientes ingresados a la ficha electrónica GEMI, durante el período 2011-2013, se seleccionaron 3.194 pacientes sometidos a coronariografía durante su hospitalización, de los cuales 116 (3,6%) correspondieron a pacientes sin lesiones coronarias significativas.

Las características demográficas y factores de riesgo se muestran en la Tabla 1. Comparado con el grupo con lesiones significativas, el grupo sin lesiones significativas era levemente más joven (edad promedio 60 ± 14 años vs 62



Tabla 1: Características demográficas y factores de riesgo en los pacientes con IAM comparados según coronarias sin lesiones o con lesiones.

Variable	Lesiones		p
	<50%	≥50%	
(%)	n=116	n=3.078	
	(3,6)	(96,4)	
Edad (años)	60 ± 14	62 ± 12	0,024
Sexo Femenino %	39,7	25,2	<0.0001
Hipertensión arterial %	65,5	68,8	0.459
Dislipidemia %	30,2	42,8	0.007
Diabetes Mellitus %	14,7	28,9	0.001
Tabaquismo %	40,5	61,3	< 0.0001
Consumo de drogas %	0,86	4,2	0.077

± 12 años .p<0,024) y la proporción de mujeres fue mayor (39,7% vs 25,2%, p<0.0001). En relación a los factores de riesgo en el grupo sin lesiones significativas, se observó menor prevalencia de dislipidemia (30,2% vs 42,8%, p<0.007), diabetes mellitus (14,7% vs 28,9%, p<0.001) y tabaquismo (40,5% vs 61,3%, p<0.0001).

Con respecto a historia cardiovascular (Tabla 2), en el grupo sin lesiones significativas era menos frecuente el antecedente de IAM (8,62% vs 15,9%, p<0,034) y más frecuente la historia de angor crónico (6,9% vs 3,2%, p<0.029).

Tabla 2: Historia Cardiovascular de los pacientes con IAM comparada según coronarias sin lesiones o con lesiones significativas.

Variable	Lesiones		p
	<50%	≥50%	
(%)	n=116	n=3078	
IAM previo	8,62	15,9	0,034
Antecedentes familiares	17,2	20,7	0,365
Angor Crónico	6,9	3,2	0.029
Insuficiencia Cardíaca	6,9	3,9	0,101

Presentación clínica. En comparación con el grupo con lesiones, el ECG de ingreso predominante en los pacientes sin lesiones significativas fue IAM sin SD del ST (62,9% vs 30,1%, p<0,00001). Tanto los signos vitales como el Killip al ingreso no presentaron diferencias sustanciales entre ambos grupos. Al analizar los marcadores de daño miocárdico, los valores de CK y CK-MB fueron menores en el grupo sin lesiones significativas. La fracción de eyección fue mayor en los pacientes sin lesiones significativas (Tabla 3).

Tabla 3: Presentación clínica, marcadores de daño miocárdico y fracción de eyección, según coronarias sin lesiones o con lesiones.

Variable	Lesiones		p
	<50%	≥50%	
	n = 116	n = 3078	
Presentación clínica.			
ECG de ingreso:			
-Con SDST (%)	29,3	67,8	0,00001
-Sin SDST (%)	62,9	30,1	0,00001
-No diagnóstico (%)	7,8	2,1	0,0003
Presión sistólica al ingreso (mmHg)	143 ± 28,6	139 ± 31,1	0,147
Presión diastólica al ingreso (mmHg)	84 ± 17,3	81 ± 18,2	0.038
Frecuencia cardíaca al ingreso (lpm)	78 ± 19,4	78 ± 19,2	0.966
Killip al ingreso			
I (%)	85,1	79	0,147
II (%)	7,02	14,25	0,56
III (%)	4,55	4,39	0,986
IV (%)	2,2	3,51	0,864
Marcadores de daño miocárdico.			
Máximo CK (M; p25-75)	374; 183-712	1219; 389-2758	<0.0001
Máximo CK-mb (M; p25-75)	51; 25-96	123; 45-262	<0.0001
Máximo de Troponina (M; p25-75)	4,74; 0.6-13,7	5,51; 0,91-25	0,479
Fracción de eyección (%)	57 ± 12	50 ± 12	<0.0001

Tabla 4: Tratamientos previos a la hospitalización en pacientes con IAM. Según coronarias sin lesiones o con lesiones.

Tratamiento Previo	Lesiones		p value
	<50%	≥50%	
(%)			
Aspirina	37,9	56	<0.0001
Clopidogrel	6	33,8	<0.0001
Betabloqueadores	11,2	14,9	0.277
Estatinas	21,6	37,9	<0.0001
IECA / ARA II	37,1	26,1	0.008
Antagonistas del Calcio	2,6	5,3	0.201

Tratamiento farmacológico. Al analizar el tratamiento previo al ingreso (Tabla 4), en el grupo sin lesiones significativas fue menos frecuente la utilización de aspirina, clopidogrel y estatinas. Además, en este grupo hubo un mayor uso de IECA / ARA II.

Al comparar el tratamiento farmacológico intrahospitalario (Tabla 5), en el grupo sin lesiones significativas existió una menor utilización de aspirina, clopidogrel, betabloqueadores, heparina endovenosa y heparina de BPM, y se



Tabla 5: Tratamiento intrahospitalario en pacientes con IAM. Según coronarias sin lesiones o con lesiones.

Tratamiento Previo	Lesiones <50%	Lesiones ≥50%	p
(%)			
Aspirina	94,8	98,6	0,001
Clopidogrel	71,6	89,9	<0,0001
Betabloqueadores	58,6	68,2	0,030
Estatinas	94,8	93,7	0,622
IECA / ARA II	64,7	62,9	0,706

Tabla 6: Tratamientos al egreso en pacientes con IAM. Según coronarias sin lesiones o con lesiones.

Tratamiento Previo	Lesiones <50%	Lesiones ≥50%	p
(%)			
Aspirina	94,8	94,4	0,826
Clopidogrel	50	80,8	<0,0001
Betabloqueadores	48,3	60,6	0,008
Estatinas	86,2	88,9	0,375
IECA / ARA II	58,6	50,3	0,077
Antagonistas del Calcio	19,8	4,2	<0,0001

utilizaron en mayor proporción los antagonistas de calcio. En relación al tratamiento al egreso (Tabla 6), en el grupo sin lesiones significativas hubo una menor indicación de clopidogrel y betabloqueadores. En cambio, existió una mayor indicación de antagonistas del calcio. La mortalidad intrahospitalaria, no fue significativamente diferente entre el grupo sin lesiones y el grupo con lesiones (2,6% vs 4,2%, respectivamente, p 0,402). En el análisis multivariado (Tabla 7), la presencia de IAM sin lesiones significativas se asoció a sexo femenino y a

Tabla 7: Factores predictores de Arterias Coronarias sin lesiones significativas en pacientes con IAM. Análisis Multivariado.

Variable	Odds Ratio (OR)	95% Intervalo de confianza (IC)	p value
Sexo Femenino	2,24	(1,5 - 3,33)	<0,0001
Edad	0,96	(0,95 - 0,98)	<0,0001
Tabaquismo	0,34	(0,22 - 0,50)	<0,0001
Dislipidemia	0,61	(0,40 - 0,92)	0,02
Diabetes	0,39	(0,23 - 0,68)	0,001
HTA	1,12	(0,73 - 1,72)	0,595

menor edad. En cambio, el antecedente de tabaquismo, dislipidemia y diabetes se asociaron a una menor probabilidad de arterias sin lesiones coronarias significativas.

Discusión:

El infarto agudo al miocardio es una patología cuyo diagnóstico se basa en una presentación clínica característica, cambios electrocardiográficos y aumento de marcadores de daño miocárdico.¹ Actualmente, la mayor proporción de estos pacientes es sometido a un estudio coronariográfico, ya sea para resolución mediante angioplastia o para diagnóstico de la magnitud del daño coronario. En algunos pacientes la coronariografía revela coronarias sin lesiones significativas, situación que supone un reto en cuanto a su manejo médico.⁴

En este estudio, la prevalencia de IAM sin lesiones significativas en las 3.194 coronariografías efectuadas fue de 3,63%. En la literatura se describe que esta situación es muy variable dependiendo de la publicación y va desde el 1% al 12% del total de infartos.⁵⁻⁸

En el presente registro, el grupo sin lesiones significativas presentó edad promedio menor que el grupo con lesiones mayores al 50%, una mayor proporción de mujeres y menor prevalencia de factores de riesgo coronario, como dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo. Este hallazgo es similar a lo reportado por Larsen y cols., que concluyó que los pacientes con IAM y arterias coronarias normales, fueron más jóvenes y tuvieron menos factores de riesgo para aterosclerosis tales como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus, en comparación a pacientes con enfermedad coronaria significativa.⁶

Cuando se hace un análisis multivariado para identificar los factores predictores de IAM sin lesiones significativas (Tabla 7), el sexo femenino es la variable que se asocia con mayor fuerza. Otros factores asociados fueron la menor edad, así como la ausencia de tabaquismo, dislipidemia y diabetes mellitus. Al contrastar nuestros resultados con un estudio del año 2008 en España, que incluyó sólo pacientes con IAM sin supra desnivel del ST, se obtuvieron resultados comparables. El sexo femenino fue la variable asociada con mayor potencia a la ausencia de lesiones coronarias significativas. Los otros factores asociados fueron la edad menor a 55 años, la ausencia de diabetes, la falta de tratamiento previo con antiagregantes y la presentación sin infradesnivel del ST en el ECG.⁷

Al comparar los antecedentes de historia cardiovascular, en el grupo sin lesiones significativas se encontró con menor frecuencia el antecedente de IAM previo y mayor probabilidad de historia de angor crónico. No se encuentra



una clara explicación a este último hallazgo.

En esta población de pacientes, el grupo sin lesiones significativas tuvo un mayor porcentaje de ECG al ingreso sin SDST. Este hallazgo es compatible con síndromes coronarios agudos, donde no existe una obstrucción total del lumen vascular, como en el caso de la angina inestable y el IAM sin supra desnivel del ST.

No hubo diferencias en cuanto a los signos vitales al ingreso ni en el grado de clasificación Killip entre ambos grupos.

En cuanto a la presentación clínica, no existe información detallada en la literatura, aunque se describe en general que no hay diferencias con respecto a los pacientes con lesiones significativas. Por ejemplo, el dolor precordial y los cambios electrocardiográficos serían similares, sin embargo, nuestro registro muestra mayor prevalencia de infarto sin supra desnivel del ST al ECG.⁵

En cuanto a la elevación de marcadores de daño miocárdico, se registraron niveles de CK, CK-MB menores en el grupo sin lesiones significativas. Además, la fracción de eyección medida tanto por ventriculografía como por ecocardiografía, fue de 57%, cifra significativamente mayor a la obtenida en el grupo con lesiones significativas (Tabla 3). En la literatura acerca de IAM con arterias coronarias sin lesiones, se comunica una elevación moderada de biomarcadores de daño miocárdico, un menor grado de isquemia y en consecuencia una menor masa de miocardio comprometido. Además, la función ventricular es usualmente normal (57%).^{5,8}

En relación al tratamiento farmacológico previo, en el grupo sin lesiones significativas existió un menor uso de terapia antiagregante plaquetaria, aspirina y clopidogrel. Este hallazgo es similar a lo descrito por Cortell y cols., en una cohorte de pacientes españoles. Respecto al resto de los medicamentos cardiovasculares, en nuestro registro sólo se encontró una menor utilización de estatinas en los pacientes sin lesiones significativas, diferencia que podría explicarse por la menor carga de factores de riesgo coronario en este grupo.

En el grupo sin lesiones significativas, el empleo intrahospitalario de aspirina, clopidogrel, beta-bloqueadores, heparina *ev* y heparina de BPM fue menor, mientras que los antagonistas de calcio se utilizaron con mayor frecuencia.

Respecto al manejo intrahospitalario, de manera inicial los pacientes ingresados con el diagnóstico de IAM fueron tratados según la terapia establecida por las guías clínicas. Sin embargo, conocida la anatomía coronaria es frecuente suspender el uso de ciertos fármacos, - tal como se cons-

tata en este registro -, aunque no existe consenso en un esquema terapéutico particular.⁹

Se podría especular que en algunos casos existe espasmo coronario, entidad secundaria en general a disfunción endotelial que puede ocurrir tanto en vasos normales o, con mayor frecuencia, en vasos con enfermedad.^{10, 11} Un 20% de pacientes con espasmo coronario pueden tener arterias coronarias normales a la arteriografía o enfermedad en grado menor.¹¹ Además, una lesión aterosclerótica menor puede predisponer a vasoespasmo.¹²

Otro grupo de pacientes que presenta angina con arterias coronarias normales a la angiografía corresponde al Síndrome X, entidad cuya definición diagnóstica aún es controversial.¹³ Se acepta en la literatura que el sexo femenino es especialmente propenso a desarrollar Síndrome X durante la edad perimenopáusica (40-50 años). Los mecanismos sugeridos y factores contribuyentes a este síndrome incluyen la disfunción microvascular, alteración de la regulación de la microcirculación y mecanismos de disregulación autonómica.¹⁴

El uso de antagonistas del calcio ha beneficiado tanto a los pacientes con angina vasoespástica como a los con espasmo microvascular, donde han demostrado mejoría de la evolución, disminuyendo la injuria miocárdica además de prolongar la supervivencia.^{15,16} Esto explicaría el uso de antagonistas del calcio en más del 20% de los pacientes del grupo sin lesiones significativas.

El uso de betabloqueadores en este tipo de IAM es controversial. Por una parte se sabe que en el caso de síndrome coronario agudo asociado con el consumo de cocaína, el vasoespasmo coronario empeora en pacientes hipertensos tratados con propranolol, labetalol y esmolol. A su vez, la estimulación alfa-adrenérgica puede agravar el vasoespasmo y la hipertensión.¹⁷

En general, los bloqueadores beta adrenérgicos están contraindicados por la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes con isquemia secundaria a vasoespasmo. Sin embargo, estas recomendaciones no están basadas en evidencia clínica. Tal vez los betabloqueadores que, además, inhiben los receptores alfa, como el labetalol, carvedilol y bucindolol, y aquellos que aumentan el aporte de Óxido Nítrico como nebivolol, puedan ser considerados en la terapia antiisquémica de estos pacientes, pero se requiere de ensayos clínicos apropiados para demostrar esta hipótesis.^{18,19}

Pronóstico:

En general los pacientes con IAM y arterias coronarias sin lesiones significativas suelen presentar un excelente pronóstico. Este grupo de pacientes tiene una baja recu-



rruencia de IAM²⁰ y una tasa de supervivencia a 10 años de un 85%.²¹

El trabajo de Larsen y cols demostró que aquellos pacientes con arterias coronarias normales tuvieron una tasa de mortalidad de 4% al año, valor cercano obtenido en pacientes con lesiones coronarias <50%, mortalidad significativamente menor a la registrada en pacientes con lesiones coronarias significativas.⁶ Por otra parte, en pacientes con IAM sin SDST, Cortell y cols., determinaron que la estenosis coronaria no significativa se asoció a una menor frecuencia de muerte o infarto durante el seguimiento.⁷

En este registro la mortalidad intrahospitalaria fue baja (4,1%). Esto podría explicarse por la mejor implementación tecnológica, profesional y la posibilidad de efectuar coronariografía de manera oportuna en estos centros, a diferencia de lo que ocurre en centros que carecen de cardiología intervencional. La mortalidad no difirió significativamente entre ambos grupos (2.6% en el grupo sin lesiones significativas, vs 4.2% en los que sí las tenían). Dentro de las limitaciones de este trabajo, podemos señalar que no se evaluó la mortalidad a mediano y largo plazo, a

diferencia de los artículos comentados. El número de pacientes sin lesiones significativas podría considerarse bajo, pero es comparable a otros registros publicados. Además, no es posible diferenciar entre lesiones menores al 50% y coronarias sin ningún grado de lesión, debido a que el instrumento de registro consideró sólo lesiones menores de 50% de estenosis. Finalmente, ya que la información recolectada es obtenida a través de una encuesta, pueden existir sesgos de información.

Conclusión:

Podemos aceptar que el IAM en sujetos con arterias coronarias sin lesiones significativas es poco prevalente. Estos pacientes se caracterizan por tener una edad promedio menor en relación a los sujetos con lesiones significativas, en general se asocian a sexo femenino y a la menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, dislipidemia y diabetes mellitus. Además, es más frecuente encontrar un ECG de ingreso sin SDST, un menor grado de daño miocárdico evaluado por alza enzimática y una mejor fracción de eyección.

Referencias:

1. GUARDA E, PRIETO JC, SANHUEZA P, DAUVERGNE C, ASENJO R, CORBALAN R. Guías 2009 de la Sociedad Chilena de Cardiología para el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel del ST. Rev Chil Cardiol 2009; 28: 223-254.
2. CHANDRASEKARAN B, KURBAAN AS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. J R Soc Med 2002; 95: 398 – 400.
3. WHITE HD, CHEW DP. Acute Myocardial Infarction. Lancet 2008; 372: 570-84.
4. WANG K, ASINGER R, MARRIOTT H. ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003;349:2128-35.
5. ALPERT JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. Arch Intern Med 1994; 154: 265-9
6. LARSEN AI, GALBRAITH PD, GHALI WA, NORRIS CM, GRAHAM MM, KNUDTSON ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 2005; 95: 261-3.
7. CORTELL A, SANCHISA J, BODÍA V, NÚÑEZ J, MAINARA L, PELLICER M, et al. Infarto de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales: predictores y pronóstico. Rev Esp Cardiol. 2009; 62:1260-6.
8. STENSAETH KH, FOSSUM E, HOFFMANN P. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. Int J Cardiovasc Imaging (2011) 27:355-365.
9. AGEWALL S, EURENIUS L, HOFMAN-BANG C, MALMQVIST K, FRICK M, JERNBERG T, et al. Myocardial infar-



- tion with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2011; 219: 10–14.
10. MASERI A, SEVERI S, NES MD, et al. “Variant” angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol* 1978; 42:1019-1035
 11. GINSBURG R, SCHROEDER JS, HARRISON DC. Coronary artery spasm—pathophysiology, clinical presentations, diagnostic approaches and rational treatment. *West J Med* 1982; 136:398-410.
 12. CHANDRA S, SINGH V, NEHRA M, AGARWAL D, SINGH N. ST-segment elevation in non-atherosclerotic coronaries: a brief overview. *Intern Emerg Med* 2011; 6:129-139.
 13. VERMELTFOORT I, RAIJMAKERS P, RIPHAGEN I, ODEKERKEN D, KUIJPER A, ZWIJNENBURG A. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010; 99:475–481.
 14. JONES E, ETEIBA W, MERZ N. Cardiac Syndrome X and Microvascular Coronary Dysfunction. *TCM* 2012; 22: 161-168.
 15. SOLE MJ, LIU P. Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 99A–105A.
 16. ITO A, FUKUMOTO Y, SHIMOKAWA H. Changing Characteristics of Patients with Vasospastic Angina in the Era of New Calcium Channel Blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004 ; 44:480-5.
 17. LANGE RA, CIGARROA RG, FLORES ED, MCBRIDE W, KIM AS, WELLS PJ, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med*. 1990;112:897-903.
 18. LÓPEZ-SENDÓN J, SWEDBERG K, MCMURRAY J, TAMARGO J, MAGGIONI AP, DARGIE H, et al. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Hear J*. 2004;25:1341-62.
 19. VIVEK V. BHOSALE, S.C. INAMDAR, KARANDE V.B., BURUTE S.R., MURTHY M.B., GHATAK A. Beneficial Effects of Nebivolol in Comparison with Atenolol on Safety and Tolerability in Essential Hypertension. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; 8: HC01-HC041.
 20. BETRIU A, PARE JC, SANZ GA, CASALS F, MAGRIÑA J, CASTAÑER A, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a prospective clinical-angiographic study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 28–32.
 21. RAYMOND R, LYNCH J, UNDERWOOD D, LEATHERMAN J, RAZAVI M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 471–7.



Utilidad de la tromboaspiración manual de rutina durante la angioplastia primaria en la preservación del flujo microvascular

Martin Valdebenito, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas, José Luis Winter, Pablo Antileo, Alberto Fuenzalida, Sebastián Flores, Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Terapia Endovascular del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Laboratorio de Hemodinamia Hospital Dr. Sótero del Río.

Recibido 17 de noviembre de 2014 / Aceptado 6 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 173-180

Antecedentes: La efectividad de la aspiración de trombos de rutina en una angioplastia primaria (AP) es controversial.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la aspiración de rutinaria de trombos durante la AP en la preservación del flujo microvascular final, estratificada por horas de presentación.

Métodos: Realizamos un ensayo clínico prospectivo randomizado de 122 pacientes que se presentaron al Hospital Sótero del Río con infarto agudo al miocardio con upradesnivel del ST (IAM c/SDST) a AP + aspiración o sólo AP, evaluando el flujo microvascular final.

Resultados: Se randomizaron 59 pacientes a AP + aspiración y 63 a sólo AP. En el grupo de aspiración hubo menor empleo de pre-dilatación (46.4% vs 80.3%; $p=0.01$) y menor necesidad de realizar técnicas comple-

jas de bifurcación (3.6% vs 15.2%; $p=0.03$). No observamos diferencias en el flujo microvascular final medido por conteo de cuadros TIMI (cTFC) (25.6 ± 11.8 vs 24.8 ± 10.9 ; $p=0.12$). No hubo diferencias en el flujo microvascular final, de acuerdo al tiempo de presentación: < 3 horas de IAM c/SDST (cTFC 22.3 ± 9.1 vs 22.4 ± 8 ; $p=0.2$) y > 3 horas de IAM c/SDST (cTFC 27.7 ± 13.4 vs 25.9 ± 11.6 ; $p=0.08$).

Conclusion: En nuestra experiencia, no hay mejoría del flujo microvascular final en la tromboaspiración manual de rutina durante la AP como tampoco en el subgrupo de presentación precoz. La menor predilatación y el menor uso de técnicas complejas de bifurcación, podría traducir una angioplastia técnicamente más fácil al aspirar el trombo y permitir una mejor visualización del vasculopable.

Correspondencia:
Dante Lindefjeld S
División de Enfermedades Cardiovasculares - Pontificia Universidad Católica de Chile.
Fono: +56987850098
dslindefjeld@gmail.com



Routine Thrombi Aspiration during Primary Anngioplasty does not improve micro vascular flow compared to conventional angioplasty in ST elevation Myocardial Infarction.

Background. There is controversy regarding the effectiveness of thrombi aspiration during primary angioplasty for ST elevation myocardial

Aim: to evaluate the effect of routine aspiration of thrombus upon micro vascular flow, both overall and according to the time from initial pain to intervention.

Method: 122 patients admitted to a general hospital for acute ST elevation myocardial infarction were prospectively randomized to undergo coronary angioplasty (PTCA) with prior aspiration of thrombi or PTCA alone. The final micro vascular flow was compared between groups. A similar analysis compared patients presenting before or after 3 hours from de initial pain.

Results: 59 patients underwent thrombi aspiration followed by PTCA (A+PTCA) and 63 PTCA alone (PTCA). Compared to the PTCA group, the A+PTCA group required less frequently balloon pre-dilation. (46.4% vs 80.3%; $p=0.01$) and a need for complex angioplasty of bifurcation lesions (3.6% vs 15.2%;

$p=0.03$). No difference was observed in final micro vascular flow assessed by cTFC between corresponding groups (25.6 ± 11.8 vs 24.8 ± 10.9 ; $p=0.12$). Compared to Group A+PTCA, patients undergoing PTCA alone had no difference in final micro vascular flow, irrespective of time from initial pain to PTCA: cTFC 22.3 ± 9.1 vs 22.4 ± 8 in those treated <3 hours from initial pain and 27.7 ± 13.4 vs 25.9 ± 11.6 , in those treated ≥ 3 hr after initial pain, respectively.

Conclusion: Manual thrombi aspiration before PTCA in patients with ST elevation myocardial infarction did not improve micro vascular flow, regardless of the time from initial pain to primary PTCA. The lesser need for complex angioplasty and balloon pre-dilatation in patients undergoing thrombi aspiration may reflect a better visualization of affected arteries during PTCA.

Key Words: Myocardial Infarction; Angioplasty, Balloon, Coronary; Thrombosis



Introducción:

La reperfusión miocárdica es el objetivo principal de una angioplastia primaria (AP) en un infarto agudo al miocardio con supradesnivel del ST (IAM c/SDST).¹ Aparte de la restauración del flujo en la arteria coronaria epicárdica, últimamente se ha enfatizado la importancia de la microcirculación^{2,3}. La falla de la reperfusión miocárdica se ha asociado con mayor tamaño de infarto, predisposición a arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, infarto al miocardio recurrente y muerte de causa cardiovascular^{4,5}. Aunque la AP ha contribuido a una reducción importante en la mortalidad cardiovascular en las últimas tres décadas, la perfusión miocárdica normal no es restaurada en aproximadamente 1/3 de estos pacientes. Varios mecanismos pueden contribuir a la falla de la reperfusión miocárdica, en particular la embolización distal de trombo y fragmentos de placa. En efecto, esta es una complicación posible durante una AP, resultando en una obstrucción de la microcirculación y fenómeno de no-reflow. La carga trombótica en el momento de una AP en pacientes con IAM c/SDST es asociado a peores resultados del procedimiento y clínicos, considerándose un predictor independiente de resultados adversos⁶⁻¹⁰. La embolización coronaria distal ocurre predominantemente en el momento de la inflación inicial del balón o stent, por lo que la reducción de la carga trombótica antes de la inflación del balón/stent puede disminuir la incidencia del fenómeno de no-reflow¹¹. Los catéteres de aspiración manual son los más comúnmente usados, debido a que son fáciles y seguros de usar, incluso en la tercera edad¹², y son relativamente menos costosos que los otros dispositivos como la trombectomía realítica¹³. La evidencia actual sobre la utilidad de la aspiración de trombos durante una AP es controversial, tendiendo una recomendación IIa en las guías actuales. La mayor parte de la literatura, incluyendo meta-análisis y estudios clínicos randomizados, concluye que la trombectomía mejora los parámetros de reperfusión miocárdica¹⁴. Los estudios TAPAS y EXPIRA y algunos meta-análisis encontraron que la aspiración manual de trombos durante un IAM c/SDST mejora la reperfusión miocárdica y los resultados del procedimiento, reduciendo el no-reflow y la embolización distal¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, el recientemente publicado estudio TASTE¹⁸ demostró ausencia de un beneficio clínico en mortalidad, re-infarto o trombosis del stent a 1 año de seguimiento. Actualmente, no existe evidencia suficiente para apoyar la tromboaspiración manual en el sub-grupo de pacientes que se presentan precozmente en un IAM c/SDST.

Nosotros realizamos un ensayo clínico randomizado para evaluar el efecto de la aspiración de trombos en la reperfusión miocárdica medido por flujo microvascular durante una AP. También se evaluó su utilidad de acuerdo al tiempo de presentación del IAM c/SDST.

Métodos:

Diseño del Estudio: Se realizó un estudio clínico prospectivo, randomizado, controlado, analizando los datos recolectados en el ingreso y durante el procedimiento. El diseño del estudio fue aprobado previamente por el comité de ética del Hospital Dr. Sótero del Río. El estudio fue diseñado y conducido por los autores, quienes escribieron el manuscrito y estuvieron de acuerdo en su publicación. No hubo financiamiento externo para la realización del estudio y ninguno de los autores tiene conflicto de intereses en relación al estudio.

Pacientes: Se enrolaron a los pacientes con IAM c/SDST tratados con angioplastia primaria en el Hospital Dr. Sótero del Río entre Agosto 2012 y Agosto 2014.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes > 18 años, que se presentaron con IAM c/SDST sometidos a angioplastia primaria. Los criterios de exclusión fueron imposibilidad de revascularización, necesidad de cirugía de revascularización de urgencia y trombolisis reciente.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, se les pidió el consentimiento informado, randomizándolos posteriormente en una razón 1:1 a aspiración o no de trombos con catéter Export. Dos operadores ciegos a la rama randomizada analizaron de forma independiente los resultados angiográficos de flujo microvascular (Flujo TIMI, Blush Miocárdico, conteos de cuadros TIMI (cTFC)). Si no existía consenso un tercer operador ciego analizaba los resultados.

Angioplastia Primaria: Se consideró una angioplastia primaria al procedimiento realizado en pacientes con angina > 30 minutos y presencia de SDST > 1 mm, en al menos dos derivaciones contiguas. Previo a la PTCA los pacientes con IAM c/SDST, recibieron en el servicio de urgencia una combinación de algunos de los siguientes agentes: aspirina, betabloqueadores, nitroglicerina, heparina o analgésicos. Durante la intervención se mantuvo un tiempo de coagulación (ACT) > 300 segundos y se administró 600 mg de clopidogrel. El uso de inhibidores IIb/IIIa, nitroglicerina, adenosina, verapamilo, nitroprusiato, predilatación o postdilatación con balón quedó a discreción del operador.



Definiciones

a) IAM c/SDST: Se definió como tal a la presencia de dolor torácico asociado a elevación del segmento ST, una onda Q patológica, un nuevo bloqueo de rama izquierda o una localización posterior del infarto con depresión del segmento ST en pared anterior y alza de biomarcadores (troponinas, CK Total y CK MB).

b) Flujo TIMI: Se clasificó el flujo epicárdico de una arteria coronaria en una coronariografía como 0: sin flujo anterógrado; 1: el medio de contraste pasa más allá de la obstrucción, pero de forma lenta y sin opacificar el lecho coronario distal; 2: el medio de contraste pasa más allá de la obstrucción y opacifica el lecho coronario distal a la obstrucción; de forma lenta y con "clearance" lento; 3: el flujo anterógrado en el lecho distal ocurre de forma casi simultánea al lecho proximal y con rápido "clearance" del medio de contraste.

c) Para estimar la reperfusión se utilizó "Blush Miocárdico", método que valora la densidad de contraste en el territorio de miocardio dependiente de la arteria causante, como: 0: ausencia de densidad de contraste; 1: mínima densidad de contraste; 2: densidad de contraste moderada pero inferior a la obtenida durante la angiografía de una arteria contralateral o ipsilateral no relacionada con el infarto; 3: densidad de contraste normal, comparable a la obtenida durante la angiografía de una arteria contralateral o ipsilateral no relacionada con el infarto.

d) La estimación de carga trombótica en el vaso culpable del infarto se efectuó con la Escala de Carga de Trombos TIMI: Grado 0: sin evidencia angiográfica de trombo; Grado 1: Trombo posible, con densidad de contraste reducida, imagen de lesión con contorno irregular sugerente de trombo, pero no diagnóstico; Grado 2: trombo definitivo, con dimensión mayor similar o menor a la mitad del diámetro del vaso; Grado 3: trombo definitivo con dimensión mayor entre 0.5 a 2 veces el diámetro del vaso; Grado 4 trombo definitivo con dimensión mayor superior a 2 veces el diámetro del vaso y, Grado 5: oclusión total del vaso.

e) Conteo de Cuadros TIMI (cTFC): Número de cuadros cineangiográficos que transcurren entre el ingreso del contraste al extremo proximal de la arteria y la llegada del mismo a las marcas anatómicas previamente determinadas para cada arteria. Un cTFC sobre 23 cuadros ha sido establecido como el punto de corte para definir mal resultado.

Análisis Estadístico:

Se usaron estadísticas descriptivas, tales como media, desviación estándar y frecuencia, que fueron calculadas para

cada característica clínica y demográfica si era apropiada. Además, se utilizaron pruebas estadísticas de chi-cuadrado, test de Mann-Whitney, o t de Student según correspondiera. Un $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Se analizaron por intención de tratar las características clínicas, angiográficas pre y post-procedimiento (Flujo TIMI, conteo de cuadros TIMI (cTFC), Blush miocárdico), comparando los resultados de la aspiración vs no aspiración de trombos. El mismo análisis se efectuó estratificado de acuerdo al tiempo de evolución del IAM c/SDST (menos o más de 3 horas, concordante al mejor punto de predicción de la curva ROC y de acuerdo a lo descrito en el estudio TAPAS). El análisis estadístico fue realizado usando el programa estadístico SPSS v16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

En el período seleccionado se reclutaron 122 pacientes, de los cuales se randomizaron 59 pacientes a tromboaspiración manual + angioplastia primaria y 63 a sólo angioplastia. Ambos grupos fueron comparables en sus características clínicas (Tabla 1) y angiográficas basales (Tabla 2) Destaca que en nuestros pacientes la mayoría fueron hombres con una edad promedio de 59 años, donde los principales factores de riesgo fueron la HTA y el tabaquismo. La duración promedio del dolor del IAM fue 5 horas y la mayor parte de los pacientes se presentaron en Killip

Tabla 1. Características Clínicas Basales

	Aspiración de Trombos (N: 59)	No Aspiración de Trombos (N: 63)	p
Edad	58.1 +/- 10 años	59.7 +/- 10 años	
Hombres	71%	74%	0.4
HTA	58%	63%	0.3
DM	26%	36%	0.1
Dislipidemia	41%	30%	0.14
Tabaquismo	66%	59%	0.2
IAM previo	2%	6%	0.23
Obesidad	26%	15%	0.08
Horas de IAM	4.9 +/- 3 hrs	5 +/- 3 hrs	0.9
Killip al Ingreso			
I	83%	77%	NS
II	16%	21%	
III	1%	0%	
IV	0%	1.50%	

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; IAM: Infarto Agudo al Miocardio; NS: no significativo



Tabla 2. Características Angiográficas Basales

	Aspiración de Trombos (N: 59)	No Aspiración de Trombos (N: 63)	p
Vaso Culpable			NS
DA	37,5%	48,5%	
Cx	16,1%	18,40%	
CD	46,4%	33,1%	
Carga de trombos TIMI			NS
5	78,6%	66,7%	
4	8,9%	13,6%	
3	12,5%	13,6%	
2	0%	6,1%	
1	0%	0%	
Flujo TIMI Pre AP			NS
0	76,8%	71,2%	
1	16,1%	16,7%	
2	7,1%	12,1%	
3	0%	0%	
cTFC	91.6±21.3	84.7±25.6	0.3

DA: Descendente anterior, Cx: Circunfleja, CD: Coronaria derecha, AP: Angioplastia Primaria, NS: no significativo.

I. La mayor parte tenía una alta carga trombótica y el flujo coronario inicial estaba deteriorado (TIMI, cTFC). Hubo crossover en ambos grupos, 8,9% en el grupo de aspiración y 12,1% en el grupo de no aspiración (p=0.57).

Las características periprocedimiento se presentan en la Tabla 3. Se puede observar que los pacientes sometidos a aspiración de trombos tuvieron menor necesidad de pre-dilatación de lesiones y menor necesidad de emplear técnicas complejas de bifurcación. No hubo diferencias en post-dilatación de lesiones ni en las complicaciones periprocedimiento, específicamente de la presencia de fenómeno de no-reflow.

Tabla 3. Características Periprocedimiento

	Aspiración de Trombos (N: 59)	No Aspiración de Trombos (N: 63)	p
Pre-dilatación	46,4%	80,3%	0.002
Post-dilatación	26,8%	40,9%	0.07
Técnicas de Bifurcación	3,6%	15,2%	0.03
Fenómeno de no-reflow	7,1%	7,6%	0,6

Al analizar los resultados angiográficos finales de flujo microvascular, observamos que no hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a las variables cualitativas de flujo microvascular (flujo TIMI final, Blush miocárdico) ni cuantitativas (Conteo de cuadros TIMI final cTFC). (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de Flujo Microvascular posterior a Angioplastia Primaria

	Aspiración de Trombos (N: 59)	No Aspiración de Trombos (N: 63)	p Value
Flujo TIMI Final			NS
1	3,6%	1,5%	
2	16,1%	12,1%	
3	80,4%	86,4%	
Blush Miocárdico			NS
1	5,4%	6,1%	
2	21,4%	21,2%	
3	73,2%	72,7%	
cTFC Final	25,6 +/- 11,8	24,8 +/- 10,9	0,8

cTFC: Conteo de cuadros TIMI; NS: no significativo.

Concordante al mejor punto de predicción de curva ROC y de acuerdo a lo informado por el estudio TAPAS, se analizaron a los pacientes de acuerdo al tiempo de presentación del IAM c/SDST en < o > 3 horas, de acuerdo al resultado de flujo microvascular, donde se objetiva que no hubo diferencias entre los grupos de aspiración de trombos vs no aspiración medido de forma cualitativa (Blush, Flujo TIMI) como cuantitativa (cTFC). Destaca la diferencia de flujo microvascular final total entre los grupos < 3 hrs y > 3 horas (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de Flujo Microvascular de acuerdo a horas de presentación (< o > 3 horas)

	Aspiración de Trombos (N: 59)	No Aspiración de Trombos (N: 63)	p Value
< 3 horas			
Flujo TIMI Final			NS
2	12%	7%	
3	88%	93%	0.3
Blush Miocárdico			NS
2	18,2%	14,3%	
3	81,8%	85,7%	
cTFC	22,3 +/- 9,1	22,4 +/- 8	0.2
> 3 Horas			
Flujo TIMI Final	NS		
1	5,9%	2,2%	
2	17,6%	15,6%	
3	76,5%	82,2%	
Blush Miocárdico			NS
1	8,8%	8,9%	
2	23,5%	24,4%	
3	67,6%	66,7%	
cTFC	27,7 +/- 13,4	25,9 +/- 11,6	0.08

NS: no Significativo



Discusión:

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con IAM c/SDST tratados con angioplastia primaria y con una estrategia de aspiración rutinaria de trombos intracoronarios no hubo beneficio en términos de preservación del flujo microvascular. En el subgrupo de pacientes de presentación precoz (< 3 hrs del IAM c/SDST), tampoco existió beneficio.

Nuestros resultados son concordantes con el estudio TASTE¹⁸ recientemente publicado, donde no se encontró un beneficio clínico en cuanto a mortalidad, re-infarto y trombosis del stent, con un seguimiento de un año, y donde tampoco se encontró beneficio en los subgrupos estudiados (carga trombótica, vaso culpable, lesiones proximales, factores de riesgo). Esto contrasta con los estudios previos, TAPAS¹⁵ y EXPIRA¹⁶⁻¹⁷, donde se había demostrado una preservación del flujo microvascular medido por Blush miocárdico y Score de ST, y en el caso del estudio EXPIRA un subgrupo demostró menor tamaño del infarto con resonancia magnética, lo que hacía pensar que la aspiración de trombos de rutina tendría impacto en outcomes clínicos. Cabe destacar que en nuestro estudio, a diferencia de los trabajos previamente mencionados, el flujo microvascular fue medido por variables cualitativas (Flujo TIMI, Blush) y cuantitativas (cTFC), y no se usó el cTFC, lo que podría traer diferencia en los resultados obtenidos.

A pesar de no tener un beneficio de preservación del flujo microvascular en nuestros resultados, encontramos que la aspiración rutinaria de trombos podría tener un beneficio técnico, traducido en la menor necesidad de pre-dilatación de lesiones del vaso culpable y la menor necesidad de realizar técnicas complejas de bifurcación. Ello es probablemente debido a que con la aspiración se lograría una mejor visualización del vaso culpable permitiendo una angioplastia técnicamente menos compleja. A pesar de esto no hubo diferencia en los grupos en el fenómeno de

no-reflow, donde uno esperaría que con menor necesidad de pre-dilatación hubiera habido una menor migración de material trombótico a distal.

Actualmente, las guías clínicas recomiendan la aspiración de rutina con un nivel de evidencia IIa, basado fundamentalmente en el estudio TAPAS¹⁵ y EXPIRA^{16,17} donde se mostraba que había una mejoría a nivel microvascular posterior a la angioplastia, pero sin poder estadístico para mostrar beneficio clínico, por lo cual esta estrategia no ha podido pasar a un nivel de recomendación mayor. Desconocemos la importancia que dará el estudio TASTE¹⁸ a nivel de recomendación en las nuevas guías.

Actualmente se está desarrollando un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, llamado TOTAL¹⁹, donde se reclutarán 10.700 pacientes y nos dará mayor información en cuanto al beneficio clínico de una aspiración de rutina de trombos en una angioplastia primaria.

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones; (1) el tamaño de nuestra muestra es pequeño comparado a los grandes trials realizados anteriormente¹⁵⁻¹⁸, sin embargo, con suficiente poder estadístico para poder responder la pregunta clínica de preservación de flujo microvascular con la tromboaspiración manual de rutina estratificado por horas, y aún así va en sintonía con los resultados del estudio TASTE, donde no se observó un beneficio; (2) Otra posible limitación es que el nivel de actividad antiplaquetaria no fue evaluada y podrían haber habido diferencias en ambos grupos.

En conclusión podemos decir que, en nuestra experiencia, no hay mejoría del flujo microvascular final con la tromboaspiración manual de rutina durante la AP, aún cuando la presentación del IAM c/SDST sea precoz (menor a 3 horas). La menor predilatación y el menor uso de técnicas complejas de bifurcación, podría traducir una angioplastia técnicamente más fácil al aspirar el trombo y permitir una mejor visualización del vaso culpable.



Referencias:

- 1- GRINES CL, COX DA, STONE GW, GARCIA E, MATTOS LA, GIAMBARTOLOMEI A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956.
- 2- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley, R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-130.
- 3- HOFFMANN R, HAAGER P, LEPPER W, FRANKE A, HANRATH P. Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89:1147-1151.
- 4- BRAUNWALD E. The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 9-12.
- 5- MONTALESCOT G, BARRAGAN P, WITTENBERG O, ECOLLAN P, ELHADAD, S, VILLAIN P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-1903.
- 6- TURER AT, HILL JA. Pathogenesis of myocardial ischemia reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 360-368
- 7- STONE GW, GRINES CL, COX DA, GARCIA E, TCHENG JE, GRIFFIN JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-966.
- 8- VAN 'T HOF AW, LIEM A, DE BOER MJ, ZIJLSTRA F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Zwolle Myocardial infarction Study Group. Lancet* 1997; 350: 615-619.
- 9- WHITE CJ, RAMEE SR, COLLINS TJ, ESCOBAR AE, KARSAN A, SHAW D, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk. Angioscopy as a clinical tool. *Circulation* 1996; 93: 253-258.
- 10- KOTANI J, NANTO S, MINTZ GS, KITAKAZE M, OHARA T, MOROZUMI T, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 1672-1677
- 11- HENRIQUES JP, ZIJLSTRA F, OTTERVANGER JP, DE BOER MJ, VAN 'T Hof AW, HOORNTJE JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1112-1117.
- 12- VALENTE S, LAZZERI C, MATTESINI A, CHIOSTRI M, GIGLIOLI C, MEUCCI F, et al. Thrombus aspiration in elderly STEMI patients: a single center experience. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3097-3099.
- 13- ROCHON B, CHAMI Y, SACHDEVA R, BISSETT JK, WILLIS N, URETSKY BF. Manual aspiration thrombectomy in acute ST elevation myocardial infarction: New gold standard. *World J Cardiol* 2011; 3: 43-47.
- 14- DE VITA M, BURZOTTA F, BIONDI-ZOCCAI GG, LEFEVRE T, DUDEK D, ANTONIUCCI D, et al. Individual patient-data meta-analysis comparing clinical outcome in patients with ST elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention with or without prior thrombectomy. ATTEMPT study: a pooled Analysis of Trials on Thrombectomy in acute Myocardial infarction based on individual Patient data. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 243-247.



- 15- SVILAAS T, VLAAR P, VAN DER HORST I, DIERCKX G, DE SMET BJ, VAN DEN HEUVEL FM. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. (TAPAS) NEJM 2008; 358: 557-67.
- 16- SARDELLA G, MANCONE M, BUCCIARELLI-DUCCI C, AGATI L, SCARDALA R, CARBONE I, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 309-315.
- 17- Sardella G, Mancone M, Canali E, Di Roma A, Benedetti G, Stio R, et al. Impact of thrombectomy with Export Catheter in Infarct- Related Artery during Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA Trial) on cardiac death. Am J Cardiol 2010; 106: 624-629.
- 18- LAGERQVIST B, FROBERT O, GORAN K, GUDNASON T, MAENG T, ALSTROM P, et al. Outcomes 1 Year after Thrombus Aspiration for Myocardial Infarction (TASTE) NEJM 2014; 371:1111-20.
- 19- Jolly S. A Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Versus PCI Alone in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Primary PCI (TOTAL). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01149044



Asociación entre enfermedad metabólica y severidad de aterosclerosis coronaria evaluada por Score de Gensini

Benjamín Stockins^{1,2}, Luis Quiñiñir¹, Virginia Iturrieta¹, Gabriel López¹, Hugo Hernández^a, Rocío Serpella, Luis Bustos^b

1.- Departamento de Medicina Interna, Universidad de la Frontera

2.- Centro Cardiovascular, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, de Temuco

a.- Interno Medicina Universidad de La Frontera

b.- Estadístico Universidad de la Frontera, CIGES

Recibido 4 de diciembre de 2014 / Aceptado 13 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 181-188

Introducción: La asociación entre cardiopatía coronaria (CC) y estados de disglucemia está bien establecida. Sin embargo, aún cuando la diabetes mellitus (DM) corresponde a uno de los principales factores de riesgo para CC, la asociación con el síndrome metabólico (SM) parece menos clara. Nuestro objetivo fue evaluar el grado de compromiso aterosclerótico del árbol coronario de acuerdo a la existencia de SM y DM.

Pacientes y método: Se analizó los datos de 413 pacientes sometidos a coronariografía electiva en el período de un año. Se dividió la muestra en 3 grupos: pacientes diabéticos, pacientes con SM (no diabéticos) y pacientes sin enfermedad metabólica (no SM, no DM). Se consideró como portador de CC a todo paciente con estenosis >50% en cualquier arteria coronaria, la severidad de la enfermedad coronaria fue medida por el Score de Gensini. Se utilizó análisis de varianza (Barlett) con comparación múltiple de Scheffe y prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en aquellos grupos con varianzas distintas. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Araucanía Sur.

Resultados: La edad promedio fue $63.8 \pm 11,17$ años. La prevalencia de SM fue 38% (n=158), DM 45% (n=186) y no tenían alteraciones metabólicas 17% de los pacientes (n=69). La prevalencia global de enfermedad coronaria fue 52,7%. La prevalencia en los distintos grupos fue 33,9% en aquellos sin enfermedad metabólica, 52,2% en los portadores de SM y 62,2% en los pacientes con DM ($p=0,001$). En cuanto a la severidad de la CC, el score de Gensini fue 18, 22,04 y 29,6 respectivamente ($p=0,04$).

Conclusiones: Este estudio observacional sugiere que, comparados con sujetos sin enfermedad metabólica tanto la prevalencia de CC, como su severidad son mayores en pacientes con SM aislado y mayores aún en portadores de DM.

Correspondencia:
Dr. Benjamín Stockins Fernández
Teléfono 5372 2607
benjamín.stockins@ufrontera.cl



Association between metabolic disease and the severity of coronary artery disease measured by Gensini Score

Introduction: The association between coronary artery (CAD) and dysglycemia is well established. Diabetes (DM) is recognized as one of the most important coronary risk factors, but the association of CAD and metabolic syndrome (MS) is less well defined. Our objective was to evaluate the degree of coronary atherosclerotic disease in relation to the presence of MS and DM.

Patients and Method: The data of 413 patients electively studied with coronary angiography over a period of one year was analyzed. Patients were divided into three groups: Patients with DM, patients with MS (without DM) and patients without a metabolic disorder (no DM, no MS). The severity of CAD was measured by the Gensini Score.

Results: Mean age was $63,8 \pm 11,17$ years. The prevalence of patients with MS was 38% (n=158), with DM 45% (n=186) and without a metabolic disorder 17% (n=69). The global prevalence of CAD was 52,7%. The prevalence of CAD in the different groups was as follows: Absence of metabolic disease 33.9%, patients with MS 52.2% and patients with DM 62.2% ($p < 0.001$).

Conclusions: This observational study suggests that, compared to subjects without metabolic disease, the prevalence and severity of CAD are higher in patients with MS and even higher in patients with DM.

Keywords: Diabetes, Metabolic Syndrome, Coronary artery disease, Coronary stenosis.



Introducción:

Las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de mortalidad en nuestro país, correspondiendo al 27% de las causas de muerte¹. Dentro de los factores de riesgo más consistentes se encuentran las alteraciones del metabolismo glicémico² y se sabe que la resistencia a insulina induce la aterosclerosis incluso antes de desarrollarse una diabetes mellitus (DM) franca³.

La DM constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular más importante,⁴ llegando a ser considerado equivalente de riesgo en cualquier localización de enfermedad aterosclerótica⁵. Asimismo, la cardiopatía coronaria (CC) es más prevalente, de peor pronóstico y la causa más frecuente de muerte en pacientes diabéticos.⁶ En estos pacientes existe mayor prevalencia de isquemia silente cuando son estudiados con tests funcionales como ecocardiografía stress o cintigrafía MIBI⁷.

El riesgo de presentar eventos coronarios aumenta progresivamente, incluso antes de desarrollarse DM. En el estudio prospectivo Nurses Health (NHS) el 5% de las mujeres inicialmente no diabéticas desarrollaron DM a 20 años de seguimiento. Estas pacientes presentaron un riesgo relativo ajustado de 3.17 (95% CI 2.61 a 3.85) para presentar eventos coronarios⁸.

Por otro lado, el Síndrome Metabólico (SM) se ha identificado desde 1988 como la presencia de intolerancia a la glucosa con hiperinsulinemia, asociada a hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de CHDL, hipertensión arterial (HA) y obesidad central.⁹ Diversos metanálisis demuestran que el SM aumenta el riesgo de muerte cardiovascular¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³ y por otro lado se ha reportado una prevalencia de enfermedad coronaria de 51% en estos pacientes¹⁴. Sin embargo también existen publicaciones que no muestran mayor riesgo cardiovascular del SM que la suma de sus partes¹⁵, con lo cual se ha criticado su utilidad como diagnóstico clínico¹⁶. Pese a esto, la Organización Mundial de Salud (OMS)¹⁷, American Heart Association, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)⁵ y la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹⁸, aceptaron al SM como un diagnóstico útil.

La Encuesta Nacional de Salud 2009-10, utilizando la definición ATP III Update, con puntos de corte de cintura validados para Chile, reportó una prevalencia de SM de 35,3% para adultos, con una mayor prevalencia en la Región de La Araucanía (42%). Existen diferencias entre hombres y mujeres (41,6% y 30,9%, respectivamente) y a los 65 años la prevalencia sube al 51,6%. Así mismo, la prevalencia de DM en nuestro país corresponde a un 9%, siendo en la La Araucanía de 12,7%¹⁹.

El presente trabajo tiene por objetivo conocer el impacto que tiene la DM y el SM sobre la severidad de la CC, utilizando el puntaje de Gensini como evaluación angiográfica.

Material y Método

Pacientes: Se realizó un estudio descriptivo, que incluyó a 583 pacientes (100%) que se sometieron a coronariografía en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, de Temuco, entre el 15 de junio 2011 y el 5 junio 2012. Los pacientes fueron estudiados con coronariografía electiva dada la existencia de síndrome anginoso, estudio de arritmias malignas, estudio preoperatorio y otros. Se analizaron variables clínicas y de laboratorio incluyendo perfil lipídico, glicemia de ayuno, hemoglobina A1C y creatininemia.

Pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA), en los cuales los niveles de glicemia y lípidos pudieran estar alterados por esta situación, fueron excluidos. Igualmente, se excluyó a pacientes con antecedentes de revascularización, cuya anatomía coronaria estaba intervenida.

Para analizar el impacto del SM y la DM de manera independiente, se dividió la muestra en tres grupos que se compararon entre sí:

- Pacientes sin SM, ni DM
- Pacientes con SM, pero sin DM
- Pacientes portadores de DM

Marcadores Bioquímicos: Los niveles de glicemia fueron medidos según el método de hexoquinasa glucosa 6-fosfato, el perfil lipídico por técnica enzimática y la gli-cohemoglobina por inmunoensayo.

Definiciones: Se consideró insuficiencia renal crónica (IRC) a la existencia de un Clearance de Creatinina <60ml/1,73 mt², calculado por la fórmula de Cockcroft. El diagnóstico de Dislipidemia se hizo de acuerdo a criterios ATP IIIa⁵. Para el diagnóstico de SM se utilizó criterios ATP IIIa, con los cortes de cintura utilizados en la Encuesta Nacional de Salud 2010 del Ministerio de Salud. Es decir 3 o más de 5 criterios: Circunferencia cintura elevada (>88 hombres y >83 cm mujeres), Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres, Triglicéridos > 150 mg/dl, Presión Arterial > 130 / 85 mmHg y Glicemia > 100 mg/dl¹⁹.

Se catalogó como diabético a todo paciente con diagnóstico previo o con glicemia de ayuno mayor a 126 mg/dl, criterio utilizado en la Encuesta Nacional de Salud. Se consideró como portador de CC a todo paciente con estenosis >50% en cualquier arteria coronaria. La severidad de la anatomía coronaria fue medida a través del puntaje



de Gensini, que asigna puntaje por el porcentaje de estenosis de la lesión y su importancia topográfica en el árbol coronario²⁰.

Análisis estadístico: Para establecer la magnitud de la aterosclerosis entre los distintos grupos, se comparó el puntaje de Gensini utilizando análisis de varianza (Barlett) con comparación múltiple de Scheffe y prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en aquellos grupos con varianzas distintas. Se utilizó prueba de t para poblaciones independientes. Se utilizó Chi² para comparar variables discretas. La correlación entre puntaje de Gensini con IMC, colesterol, hemoglobina glicosilada y creatinina se realizó mediante regresión lineal. En todas las pruebas, se consideró una diferencia estadísticamente significativa, si el valor de p era inferior a 0.05. Se utilizó software Stata12® para Windows.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Araucanía Sur.

Resultados:

Características de la población: Un total de 583 pacientes consecutivos fueron estudiados con coronariografía invasiva. De éstos, se excluyeron 32 pacientes que estaban cursando con SCA, 43 pacientes con cirugía de revascularización miocárdica y 76 pacientes con angioplastia percutánea previa. Además, 19 pacientes fueron excluidos por no tener datos completos, finalizando con una muestra de 413 pacientes.

El promedio de edad fue de 63,84 años y sexo masculino en 58,1%. Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada	
Total pacientes	413 pacientes
Edad	63,84 + 11,17
Sexo Masculino	58,1%
Enfermedad Coronaria	52,7%
Factores de Riesgo Tradicionales	
HTA	79,1%
Tabaquismo	17,9%
Dislipidemia	87,3%
Insuficiencia renal crónica	20,2%
Estado Nutricional según IMC	
Normal < 25 IMC	9,3%
Sobrepeso 25 – 30 IMC	27,2%
Obesos > 30 IMC	63%

Resultados de coronariografía y score de Gensini: La angiografía coronaria demostró CC en 52,7% de los pacientes y, de ellos, el 23,5% tuvo enfermedad de 1 vaso, 13,9% de 2 vasos, y 15,3% de 3 vasos. El Score de Gensini promedio en la muestra fue 23.9 ± 34.5 con valores entre 0 y 146. La coronariografía fue normal (Gensini = 0) en un 44,1% de los pacientes.

Impacto de la enfermedad metabólica: Al dividir la muestra total en los tres grupos definidos previamente, 16,7% (n=69) no demostraron enfermedad metabólica, 38,2% (n=158) presentaban SM (no diabéticos) y 45% (n=186) de los pacientes eran diabéticos.

Hubo similar porcentaje de varones en los 3 grupos (58,8%, 54,4% y 56,2%, respectivamente, $p = 0,1$). Con respecto a la edad, el grupo de pacientes diabéticos fue mayor (66 años vs 64,7 en aquellos con SM y 64,7 en los sin alteración metabólica, $p 0,0132$). Esta diferencia es significativa entre el grupo DM y el grupo SM ($p 0,007$), no existiendo diferencias entre pacientes con SM y sin alteraciones ($p 0,307$).

Respecto al peso, existieron diferencias significativas entre SM y sin alteraciones metabólicas ($74,9 \pm 12,7$ vs $69,54 \pm 12,56$ Kg, respectivamente, $p 0,014$). No existió diferencias entre pacientes con SM y aquellos con DM.

El IMC fue menor en pacientes sin alteraciones metabólicas comparado con pacientes con SM y DM ($26,5 \pm 4,66$ vs $28,4 \pm 4,95$ y $28,1 \pm 4,22$, respectivamente $p 0,0212$).

En relación a la prevalencia de Hipertensión Arterial (HA) entre los distintos grupos, se observó un mayor porcentaje de este factor de riesgo en aquellos pacientes diabéticos (88,6% vs 74,5 y 75%, $p 0,002$).

Hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con IRC, siendo mayor su prevalencia en pacientes diabéticos en comparación con pacientes con SM y sin alteraciones (27,5% vs 15,4% y 16,6% $p 0,034$). En la Tabla 2 se demuestran las características de los subgrupos estudiados.

Relación con la presencia de Cardiopatía coronaria: se observaron claras diferencias con respecto a la CC, siendo su prevalencia mayor en pacientes con SM y DM versus los pacientes sin alteraciones metabólicas (62,2% y 54,2% vs 33,9%, $p 0,001$). Asimismo, la severidad de la CC en estos pacientes fue mayor, existiendo un puntaje de Gensini mayor en pacientes diabéticos, o con SM, comparado con el grupo sin alteración metabólica; $29,6 \pm 38,98$, $22,04 \pm 31,36$ y $18 \pm 32,7$, respectivamente ($p 0,0082$) (Tabla 3).

Hubo una correlación del índice cintura/cadera, tanto con



Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los grupos estudiados

	Normal (n=69)	Síndrome Metabólico (N=158)	DM (N=186)	p
Edad (años)	64,7 ± 12,6	62,3 ± 11,4	66 ± 9,2	0,0132*
Hombres	58,8%	54,42%	56,2	0,1
Tabaquismo	17,6%	17,2%	16,6%	0,9
Peso (kg)	69,54 ± 12,56	74,9 ± 12,7	73,05 ± 11,63	0,0013**
IMC	26,5 ± 4,66	28,4 ± 4,95	28,1 ± 4,22	0,0212*
Glicemia (mg/dl)	91,96 ± 6,71	100,89 ± 17,8	150,88 ± 66,5	0,001*
HTA	75%	74,5%	88,6%	0,002
Clearance				
Creatinina	89,2 ± 29,7	92,8 ± 31	80,77 ± 30,8	0,0054**
IRC (%)	16,6%	15,4%	27,5%	0,034
Cintura (cm)	89,4 ± 10,5	95,59 ± 10,2	96,1 ± 9,9	0,0001**
Cadera (cm)	95,6 ± 10,5	100,67 ± 9,8	100,3 ± 9,95	0,0018**
Índice c/c (cm)	0,93 ± 0,059	0,95 ± 0,058	0,96 ± 0,067	0,0250**
Colesterol Total (mg/dl)	181,3 ± 48,1	172 ± 43,4	167 ± 41,29	0,15**
Triglicéridos (mg/dl)	106,1 ± 40,1	156,7 ± 98,8	156,8 ± 113	0,0001*
Colesterol LDL (mg/dl)	111,3 ± 37,8	103,8 ± 37,3	97,2 ± 33,3	0,0434*
Colesterol HDL (mg/dl)	48,3 ± 12,2	38,5 ± 10,3	38,5 ± 9,2	0,0001*
Uso Estatina	60,8%	65,1%	69,6%	0,3

**test de varianza
*Kruskall-Wallis (no paramétrica)

Tabla 3. Prevalencia y severidad de la enfermedad coronaria (EC)

	Normal (n=69)	Síndrome Metabólico (N=158)	DM (N=186)	p
Prevalencia EC	33,9%	52,24%	62,2%	0,001
Gensini	18 ± 32,7	22,04 ± 31,24	29,66 ± 37,3	0,0082*

*Kruskall-Wallis (no paramétrica)

el puntaje de Gensini como con la prevalencia de CC. El quintil más bajo de este índice presentó una prevalencia de CC menor comparado con el quintil más alto (34% vs 56% p=0,001) (Tabla 4). Comparando estos dos quintiles el odds ratio para la prevalencia de enfermedad coronaria fue 2,00 ((1,04 - 3,85) p 0,0246). Esta relación no se obser-

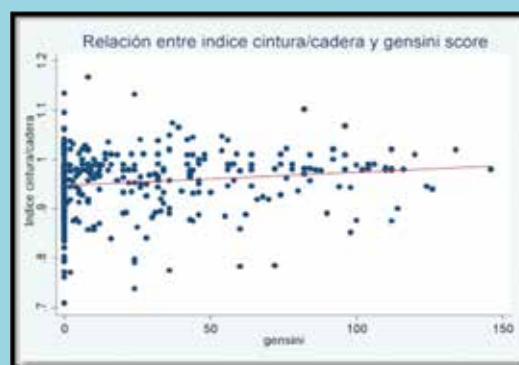
Tabla 4. Prevalencia de enfermedad coronaria y medidas antropométricas

	1er Quintil	5to Quintil	P
Índice c/c	34%	56%	0,001
Cintura	47%	51%	0,4
IMC	35%	50%	0,166

vó respecto del IMC.

La regresión lineal mostró una correlación débil del score de Gensini con la edad (r2 0,11 p=0,0223), índice cintura-cadera (r2=0,14 p= 0,0046), hemoglobina glicosilada (r2 0,15 p=0,02) e inversamente proporcional con el CHDL (r2= -0,15 p=0,011). No hubo asociación al comparar peso, IMC, clearance de creatinina, colesterol total, CLDL, ni glicemia con el puntaje Gensini (Figura 1).

Figura N°1 Regresión lineal entre índice cintura/cadera y Gensini Score



r2=0,14 p= 0,0046

Discusión:

Este estudio demuestra fundamentalmente tres hechos:

1. La existencia de enfermedad metabólica confiere un mayor riesgo de enfermedad coronaria.
2. Dicho riesgo es mayor en pacientes portadores de DM comparado con los con SM (sin DM).
3. La severidad de la CC medida por índice de Gensini es igualmente mayor en pacientes con DM.

En nuestra muestra, tanto la DM como el SM se asociaron a mayor prevalencia y severidad de CC, en comparación con pacientes sin enfermedad metabólica.

El factor determinante de prevalencia y severidad de la enfermedad coronaria en pacientes con DM es un hecho conocido⁶ y el futuro de estos pacientes está asociado a un pronóstico más ominoso²¹. En nuestra muestra la prevalencia de CC en pacientes diabéticos fue de 62,2%. Esta alta cifra se explica dado que la población incluida en nuestro estudio tenía algún grado de sospecha de enfermedad coronaria debido a que el diagnóstico fue realizado por coronariografía y no por la clínica.

Existen reportes que asocian mayor aterosclerosis a medida que aumenta la hemoglobina glicosilada y la duración de la DM. En un estudio, donde se realizó coronariografía a 110 pacientes con (SCA), 78 de ellos diabéticos, encon-



traron relación directa entre puntaje de Gensini y Hemoglobina glicosilada ($r=0.427$, $p=0.001$)[22]. Hallazgo similar a lo reportado en nuestro estudio, si bien la correlación en nuestra muestra fue menor ($r=0,15$ $p=0,02$).

También existe evidencia que relaciona mayor severidad de CC con la variabilidad glicémica. En un ensayo que estudió 344 pacientes diabéticos sometidos a coronariografía, se encontró relación directa entre puntaje de Gensini y amplitud promedio de las excursiones glicémicas ($r=0.277$, $p<0.001$)²³.

La literatura es controversial con respecto al real impacto del SM. En un estudio realizado en 632 pacientes sometidos a coronariografía no se encontraron diferencias entre sujetos con o sin SM y score de Gensini²⁴. Por otro lado no se ha asociado una mayor prevalencia de obstrucción arterial periférica en pacientes con SM²⁵. En otro estudio, donde se sometieron 1003 pacientes a coronariografía, los pacientes con SM presentaron un puntaje de Gensini mayor en comparación a pacientes sin este factor de riesgo (25 vs 18 $p<0,001$)²⁶. Este último hecho es concordante con nuestros resultados.

En una evaluación del impacto del SM durante el seguimiento de 480 pacientes consecutivos con SCA, se reportó un aumento en la mortalidad total en el grupo con SM, comparado al grupo sin SM²⁷. Por otro lado el estudio DECODE, que estudió pacientes con SM no diabéticos, demostró en ellos mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular OR 2,26 (95% CI, 1.61-3.17) para hombres y 2,78 (95% CI, 1.57-4.94) para mujeres²⁸.

La definición de SM es distinta en las diversas recomendaciones, algunas de las cuales obligan a medir resistencia a la insulina. Escogimos la de ATP-III, por ser más simple y utilizar variables más fáciles de obtener. Asimismo, este criterio es el más ampliamente difundido y utilizado en la Encuesta Nacional de Salud de nuestro país¹⁹. Así mismo adoptamos catalogar a los pacientes como DM utilizando criterios de la ENS por ser una definición operativa, y dado la poca factibilidad de realizar test tolerancia a la glucosa a un alto número de pacientes.

La severidad de la enfermedad coronaria se midió con el score de Gensini por ser un índice validado, relativamente simple y de buena reproducibilidad²³. No se utilizó score de SYNTAX, dado que éste se diseñó para evaluar la complejidad de las lesiones coronarias y decidir conducta terapéutica entre cirugía y angioplastia percutánea, más que

evaluar la severidad en cuanto a la carga aterosclerótica en la coronariografía.

Otros resultados:

La mayor prevalencia de IRC en pacientes diabéticos en la muestra es concordante con lo descrito en la literatura²⁹. Nuestros pacientes tenían igualmente una cantidad importante de otros factores de riesgo cardiovascular como dislipidemias, HTA e índice cintura cadera alterado, siendo esto más acentuado en los pacientes con DM. Existió una asociación positiva entre el índice cintura-cadera y la carga de aterotrombosis medida con el puntaje de Gensini, con un coeficiente de relación $r^2=14$ $p=0,004$. El quintil más bajo de este índice presentó una prevalencia de enfermedad coronaria mucho menor comparado con el quintil más alto (35% vs 50% $p=0,001$). Esta correlación no se observó al comparar con el IMC. Eso es compatible con lo publicado, que indica que la obesidad por sí sola no siempre incrementa el riesgo cardiovascular³⁰. En el estudio INTERHEART, el índice cintura-cadera fue la medida antropométrica más potente relacionada con cardiopatía coronaria, con aumento del odds ratio para infarto al miocardio a medida que lo hace el quintil (OR =1.15 para el 2do quintil, 1.39 para el 3er quintil, 1.9 para el 4to quintil y 2.52 para el 5to quintil; $P < .0001$).³¹ Los individuos con predominio de la grasa subcutánea, con distribución ginecoide presentan un riesgo cardiovascular, para un índice de masa corporal (IMC) determinado, menor que aquellos con un patrón androide, propio de la obesidad visceral. Actualmente, se considera la grasa visceral como un órgano endocrino dinámico, muy activo en secreción de hormonas y adipocinas³²⁻³³. Por este motivo, el IMC no predice de forma aislada el aumento del riesgo cardiovascular.

Como conclusión, esta muestra sugiere que tanto el SM como la DM son predictores de mayor enfermedad aterosclerótica. No hay estudios que hayan analizado la carga aterosclerótica coronaria en pacientes con SM en nuestro país, lo que constituye un hallazgo importante. Asimismo, el concepto de SM es útil ya que se ajusta al perfil de muchos pacientes que acuden a la atención primaria en la actualidad, lo que puede incentivar a todos los profesionales de Salud a tratar de controlar de forma más estricta los factores de riesgo y modificar los estilos de vida poco saludables.



Referencias:

1. MINSAL. Departamento de estadísticas e información de Salud. 2010.
2. COUTINHO M, GERSTEIN HC, WANG Y, YUSUF S., The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999; 22: 233-40.
3. REAVEN GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, 2011; 95: 875-92.
4. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106: 3143-421.
6. NATALI A, VICHI S, LANDI P, SEVERI S, L'ABBATE A, FERRANNINI E. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*, 2000; 43: 632-41.
7. ANAND DV, LIM E, LAHIRI A, BAX JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J*, 2006; 27: 905-12.
8. HU FB, STAMPFER MJ, HAFFNER SM, SOLOMON CG, WILLETT WC, MANSON JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1129-34.
9. REAVEN G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-607.
10. FORD ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1769-78.
11. GALASSI A, K REYNOLDS, HE J, Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*, 2006; 119: 812-9.
12. GAMI AS, WITT BJ, HOWARD DE, ERWIN PJ, GAMI LA, SOMERS VK, et al., Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 403-14.
13. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002; 288: 2709-2716.
14. SOLYMOSS BC, BOURASSA MG, LESPÉRANCE J, LEVESQUE S, MARCIL M, VARGA S, et al. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2003; 14: 207-12.
15. SUNDBSTRÖM J, VALLHAGEN E, RISÉRUS U, BYBERG L, ZETHELIUS B, BERNE C, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1673-4.
16. REAVEN GM, The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*, 2005; 51: 931-8.
17. ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998; 15: 539-53.
18. ALBERTI KG, ZIMMET PZ, SHAW J, Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 2006; 23: 469-480.



19. MINSAL, Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. 2010.
20. GENSINI G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 606.
21. STEIN B, WEINTRAUB WS, GEBHART SP, COHEN-BERNSTEIN CL, GROSSWALD R, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1995; 91: 979-89.
22. SALEEM T, MOHAMMAD KH, ABDEL-FATTAH MM, ABBASI AH. Association of glycosylated haemoglobin level and diabetes mellitus duration with the severity of coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*, 2008; 5: 184-9.
23. SU G, MI S, TAO H, LI Z, YANG H, ZHENG H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2011; 10: 19.
24. KIM JY, MUN HS, LEE BK, YOON SB, CHOI EY, MIN PK, ET AL. Impact of metabolic syndrome and its individual components on the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Yonsei Med J*, 2010; 51: 676-82.
25. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship between peripheral arterial disease and metabolic syndrome. *Angiology*, 2009; 60: 546-53.
26. YAVUZ B, KABAKCI G, AKSOY H, TULUMEN E, DEVECI OS, AYTEMIR K, et al., Determining the relationship between metabolic syndrome score and angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Clin Pract*, 2008; 62: 717-22.
27. BOULON C, LAFITTE M, RICHEBOEUF V, PAVIOT B, PRADEAU V, COSTE P, et al., Prevalence of metabolic syndrome after acute coronary syndrome and its prognostic significance. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1429-34.
28. HU G, QIAO Q, TUOMILEHTO J, BALKAU B, BORCH-JOHNSEN K, PYORALA K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic european men and women. *Archives of Internal Medicine*, 2004; 164: 1066-1076.
29. MCCLELLAN W. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin North Am*, 2005; 89: 419-45.
30. SCHULTE H, CULLEN P, ASSMANN G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*, 1999; 144: 199-209.
31. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, BAUTISTA L, FRANZOSI MG, COMMERFORD P, ET AL. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 2005; 366: 1640-9.
32. BAUDRAND BR, ARTEAGA UE, MORENO G.M. Adipose tissue as an endocrine modulator: hormonal changes associated with obesity. *Rev Med Chil*, 2010; 138: 1294-301.
33. Rocha V, Libby P. The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid*, 2008; 18: 175-83.



Estimación indirecta de la función renal y mortalidad por insuficiencia cardíaca: buscando el mejor predictor

Hugo Verdejo¹, Felipe Díaz¹, Pablo Castro¹, Víctor Rossel², Roberto Concepción³, Luis Sepúlveda⁴

¹ División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Hospital del Tórax.

³ Hospital DIPRECA.

⁴ Hospital J.J. Aguirre, Universidad de Chile

Recibido 15 de noviembre de 2013 / Aceptado 8 de octubre 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 189-197

Antecedentes: Uno de los principales predictores de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es el deterioro de función renal luego de una hospitalización. Estudios recientes han cuestionado la utilidad de la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) para estimar la función renal en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar la utilidad de distintos modelos para determinación indirecta de función renal como predictores de mortalidad alejada en sujetos con IC.

Método: Estudio descriptivo analítico. Se incorporaron en forma consecutiva pacientes admitidos de 14 hospitales chilenos con el diagnóstico de IC descompensada entre enero 2002 y julio 2012. Las características de los pacientes se compararon mediante t de Student o chi cuadrado según correspondía. En base a la creatinemia al alta se estimó la tasa de filtración glomerular mediante las formulas CG, MDRD-4 y CKD-Epi. El acuerdo entre los resultados de cada fórmula se analizó mediante kappa de acuerdo para clasificación en estadios de función renal y según el método de Bland-Altman. Los pacientes se clasificaron por cuartiles según la estimación de cada fórmula; la sobrevida se analizó con el método de Kaplan-Meier y la capacidad de cada fórmula para predecir eventos mediante un modelo de riesgo proporcional de Cox. La mortalidad al fin del seguimiento se determinó por la base de datos del Servicio Nacional de Registro Civil e Identificación.

Resultados: Se incluyeron 1584 pacientes, 45,3% de sexo femenino. La edad promedio fue de 70,5±20 años. La creatinina al ingreso fue 1,63±1,48 mg/dL y al egreso de 1,59±1,41 mg/dL (p=NS). Todos los modelos estimaron un porcentaje similar de población con falla renal al momento del alta (CI Crea < 60 ml/min/1.73m²): CG 57,3%, MDRD-4 54,9% y CKD-Epi 54,9%. El clearance de creatinina estimado por CG (59,4±30,4 mL/min/1,74) fue mayor al estimado por CKD-Epi o MDRD-4 (54,2±25,1 y 57,8±27 mL/min/1,73m²). De manera significativa, tanto CRD-Epi como MDRD-4 lograron identificar correctamente un subgrupo de pacientes con baja mortalidad alejada (CKD-Epi cuartil 3 y 4, OR 0,5 IC95% 0,35-0,72; MDRD-4 cuartil 3 y 4, OR 0,56 IC95% 0,34-0,80). La fórmula de CG no permitió la identificación de subgrupos con menor mortalidad. El análisis de curva ROC sugiere un punto de corte de 60 mL/min/1.73m² para CKD-Epi (Sensibilidad 0,63; Especificidad: 0,43) o para MDRD-4 (Sensibilidad 0,60; Especificidad 0,45).

Conclusión: La estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante MDRD-4 y CKD-Epi permiten identificar una población de sujetos con bajo riesgo de mortalidad alejada. La implementación de estas formulas simples permitirán caracterizar mejor el perfil de riesgo de los pacientes con IC al momento del alta.

Correspondencia:
Dr. Hugo Verdejo P.
hverdejo@med.puc.cl
Dr. Pablo Castro G.
pcastro@med.puc.cl



Estimation of renal function and mortality in congestive heart failure: a search for the best indicator

Background. One of the best predictors of adverse events in patients with congestive heart failure (CHF) is the deterioration of renal function following hospitalization. Recent studies have questioned the usefulness of the Cockcroft-Gault (CG) formula to estimate renal function in these patients.

Aim: To evaluate the usefulness of different indirect methods for estimation of renal function in the prediction of late mortality in patients with CHF.

Method: Consecutive patients admitted for CHF in 14 different hospitals from January 2002 and July 2012 were analyzed. Student's t or Chi square were used as appropriate for statistical comparisons. The serum creatinine level at the time of discharge was used to estimate glomerular filtration rate (GFR) from 3 different formulae: CG, MDRD-4 and CKD-Epi. Agreement among methods for different assignment to different stages of renal failure was evaluated by the "kappa" statistics and the Bland-Altman method. Survival according to the estimation from each formula was compared by the log-rank statistics on Kaplan-Meier's survival curves. The ability of each formula to predict adverse events was evaluated by a Cox proportional hazards method. Mortality was obtained from de National Identification Registry.

Results: 1548 patients were included, 45.3% of

them females. Mean age was 70.5 years (SD 20). Creatinine level was $1,63 \pm 1,48$ mg/dL at admission and $1,59 \pm 1,41$ mg/dL at discharge ($p=NS$). The proportion of patients with renal failure (creatinine clearance < 60 ml/min/1.73 m²) was similar for all methods (CG: 57.3%, MDRD-4 54.9% and CKD-Epi 54.9%). Creatinine clearance by CG ($59,4 \pm 30,4$ mL/min/1,73m²) was higher than that estimated by CKD-EPI ($54,2 \pm 25,1/1.73$ m²) or MDRD-4 ($57,8 \pm 27$ mL/min/1,73m²). Both CKD-Epi and MDMD-4 correctly identified a subgroup of patients with lower late mortality (CKD-Epi quartiles 3 and 4, OR 0,5 IC95% 0,35-0,72; MDRD-4 quartiles 3 and 4, OR 0,56 IC95% 0,34-0,80). The CG formula did not identify subgroups with lower mortality rate. A cut point of 60 mL/min/1.73m² (calculated by ROC analysis) determined a sensitivity of 0.63 and specificity of 0.43 for the CKD-Epi estimation and corresponding values of 0.60 and 0.45 for the MDRD-4 method

Conclusion: GFR estimated by the MDRD-4 or the CKD-Epi methods allow the identification of a group of patients with a lower late mortality rate among patients with CHF in a simple, clinically useful way.

Keywords: Congestive heart failure, Renal insufficiency, Mortality, Epidemiology.



Introducción:

La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición de prevalencia creciente asociada a una elevada mortalidad y morbilidad. Su evolución se caracteriza por un deterioro progresivo de la capacidad funcional, habitualmente asociado a múltiples rehospitalizaciones debido a descompensación. Dentro de los predictores más importantes de eventos en pacientes con IC se encuentra el deterioro de la función renal después de una hospitalización. Si bien en los últimos años la interpretación de los cambios en función renal luego de una hospitalización por IC han sido reevaluados, la evidencia parece coincidir en que un deterioro significativo de la función renal en pacientes con IC se asocia a un marcado incremento del riesgo de muerte y rehospitalización¹.

En la práctica clínica diaria suele recurrirse a la determinación de la creatinina plasmática como un marcador de la función renal. Sin embargo, esta medición presenta variaciones importantes en relación a edad, sexo, etnia y dieta², a lo que se suma la limitación planteada por la relación exponencial entre creatinina y la tasa de filtración glomerular TFG: son necesarias caídas de más del 50% en la TFG para elevar la creatinina plasmática por sobre el nivel de referencia³. Dado que la determinación directa de la TFG es engorrosa y cara, se han desarrollado fórmulas para la estimación de la TFG en base a los valores de creatinina plasmática, utilizando como factores correctores variables demográficas y antropométricas. De estas fórmulas, la más conocida y empleada es la de Cockcroft-Gault (CG), de amplia difusión en la clínica. Esta ecuación, publicada en 1976, se desarrolló para inferir el clearance de creatinina como un estimado de la TFG, a partir de una población de 23 adultos, mayoritariamente hombres⁴. Sin embargo, y pese su utilidad como aproximación rápida a la TFG, la fórmula CG se asocia a sesgos importantes, en particular en individuos con IC, subestimando la TFG cuando esta se encuentra por encima de 60 ml/min/1,73 m² y sobrestimándola cuando se encuentra por debajo de 30 ml/min/1,73 m². Aún cuando esta limitación puede ser parcialmente corregida empleando el peso ideal y no el peso real del paciente al momento de calcular la TFG, la fórmula de CG se considera actualmente inadecuada para la estimación de función renal en pacientes con IC. Para corregir esta falencia se han postulado otros modelos para la estimación indirecta de la función renal. La ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease) corrige en gran medida el sesgo de la fórmula de CG, con lo que ha ganado aceptación creciente en ambientes clínicos. La ecuación MDRD-4 se desarrolló con el objetivo de mejo-

rar la precisión de la fórmula CG estimando TFG y no Cl Crea; para tal efecto, se estudió la TFG de 1070 adultos de ambos sexos con algún grado de falla renal. Aún cuando la estimación de TFG por MDRD-4 es más confiable que la obtenida con CG⁵, el hecho que su fórmula haya sido derivada de una población con falla renal hace que la estimación de TFG sobre 60-90 ml/min/1,73 m² mediante MDRD-4 suele ser poco fiable⁶.

Recientemente, el grupo CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) publicó una nueva ecuación desarrollada a partir de una gran muestra de 8.254 individuos⁷. La fórmula CKD-Epi incluye ajustes por sexo, edad y raza, lo que permite obtener resultados más precisos, en particular para valores de TFG superiores a 60 ml/min/1,73 m², por lo cual algunos autores han preconizado su incorporación a la práctica clínica habitual⁸. Sin embargo, hasta el momento, no existen estudios que hayan comparado la utilidad de las tres fórmulas en la evaluación del perfil de riesgo de pacientes con IC en nuestro medio.

Métodos:

Estudio prospectivo. Desde enero de 2002 a Julio del 2009, en 14 centros chilenos, se recolectó información prospectiva de 1164 pacientes hospitalizados por IC CF III o IV mediante una ficha electrónica específicamente diseñada para este fin. El criterio diagnóstico fue: síntomas de IC y evidencias objetivas de disfunción cardíaca objetivada en el ecocardiograma o la radiografía de tórax; en casos dudosos se consideró la respuesta al tratamiento dirigido a la IC. Se excluyeron todos los pacientes en los cuales el motivo principal de hospitalización no fue la IC y aquellos pacientes que estando previamente asintomáticos y sin antecedente de IC previa se presentaron en shock cardiogénico secundario a un cuadro coronario agudo. De igual manera, se excluyeron para este trabajo aquellos pacientes con terapia de sustitución renal crónica al momento del ingreso al hospital. Se registraron características demográficas, comorbilidad, previsión, nivel educacional, antecedentes de hospitalizaciones previas por IC, etiología de la cardiopatía de base, factores de descompensación de la hospitalización actual, hallazgos del electrocardiograma y ecocardiograma, incluida la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI). Se consignó el tratamiento al ingreso, alta y evolución intrahospitalaria. Las historias clínicas correspondientes, incluyendo radiografías de tórax, exámenes de laboratorio, incluyendo creatinina de ingreso, alta y ecocardiogramas, fueron revisadas por el equipo investigador de cada centro.



Para cada uno de los pacientes incluidos se calculó la TFG según la creatinina plasmática al momento del alta según las fórmulas detalladas en la Tabla 1. Los pacientes se clasificaron en estadios de función renal según las recomen-

Tabla 1. Ecuaciones para la estimación de la tasa de filtrado glomerular

Cockcroft-Gault (Clearance de creatinina estimado)
$\frac{(140 - \text{Edad}) * \text{Peso}}{72 * \text{Creatinina}} * (0,85 \text{ si es mujer})$
MDRD-4 (Tasa de filtración glomerular estimada)
$186 * (\text{Creatinina})^{-1,154} * (\text{Edad})^{-0,203} * (0,742 \text{ si es mujer}) * (1,210 \text{ si raza negra})$
CKD-Epi (Tasa de filtración glomerular estimada para etnia blanca y otras)
Mujeres
Si creatinina < 62 : $144 * ((\text{Creatinina}/88,4/0,7))^{-0,329} * 0,993 \text{ edad}$
Si creatinina > 62 : $144 * ((\text{Creatinina}/88,4/0,7))^{-1,209} * 0,993 \text{ edad}$
Hombres
Si creatinina < 80 : $141 * ((\text{Creatinina}/88,4/0,9))^{-0,411} * 0,993 \text{ edad}$
Si creatinina > 80 : $141 * ((\text{Creatinina}/88,4/0,9))^{-1,209} * 0,993 \text{ edad}$

daciones de la K/DOQUI-National Kidney Foundation⁹. Para efectos de análisis, se definió IC con función sistólica conservada como aquellos pacientes con el diagnóstico de IC y FEVI igual o superior a 50%. Hemoconcentración al alta se definió como la presencia de un incremento en el valor del hematocrito de tres o más puntos porcentuales en ausencia de historia de transfusiones. La mortalidad al fin del seguimiento se determinó por la base de datos del Servicio Nacional de Registro Civil e Identificación.

Análisis estadístico: El objetivo primario del estudio fue comparar el valor pronóstico de la TFG estimada según CG, MDRD-4 y CKD-Epi en la mortalidad alejada de pacientes admitidos por IC descompensada. Las características de la población fueron expresadas como media \pm desviación estándar para variables continuas y como porcentaje (frecuencia) para variables categóricas. Dada la naturaleza retrospectiva de los datos en métodos se habla de estudio prospectivo: concordar, y considerando la imposibilidad de contar con una determinación objetiva del TFG al momento del alta, se empleó el método de Bland-Altman para comparar la variabilidad entre las distintas ecuaciones para la estimación de la TFG. La capacidad de reclasificar pacientes se midió con el test kappa de acuerdo, con un límite de 0,05, de dos colas para significancia estadística. La sobrevida se evaluó mediante método de Kaplan-Meier. El poder predictivo de las distintas ecuaciones se evaluó mediante un modelo de riesgo proporcional de Cox.

Resultados

Características demográficas: Entre enero 2008 y julio de 2010 se incluyeron 1570 pacientes en el estudio, 44,1%

de sexo femenino. La edad media era de $70,2 \pm 13,4$ años. Un 80,9% de los sujetos tenía antecedentes de HTA y un 36,3% de diabetes mellitus. Un 33,4% de los pacientes admitidos fueron clasificados como IC con función sistólica preservada.

La etiología de la IC fue preferentemente hipertensiva (38,1%), seguida por cardiopatía coronaria (25,4%) y miocardiopatía dilatada (16%). Las características demográficas y de laboratorio de la población son detalladas en la Tabla 2. Al momento del ingreso, la creatininemia fue de $1,67 \pm 1,5$ mg/dL, y presentó una reducción significativa al momento del alta ($1,60 \pm 1,4$ mg/dL, t-test para muestras pareadas $p < 0,01$). Como se aprecia en la Figura 1, CG tendió a sobreestimar levemente la TFG en relación a las otras dos fórmulas, presentando una mayor dispersión en sus resultados.

Figura 1. Tasa de filtración glomerular estimada al alta según Cockcroft-Gault, MDRD-4 y CKD-Epi

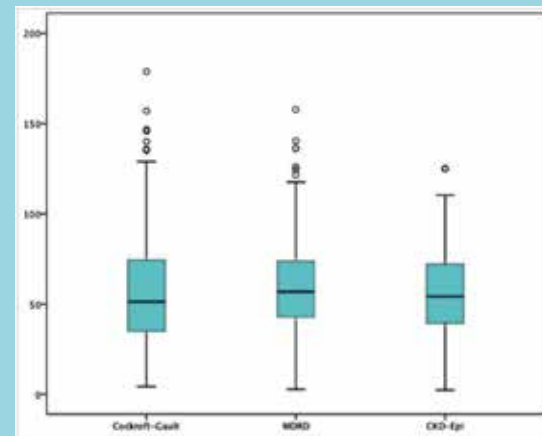


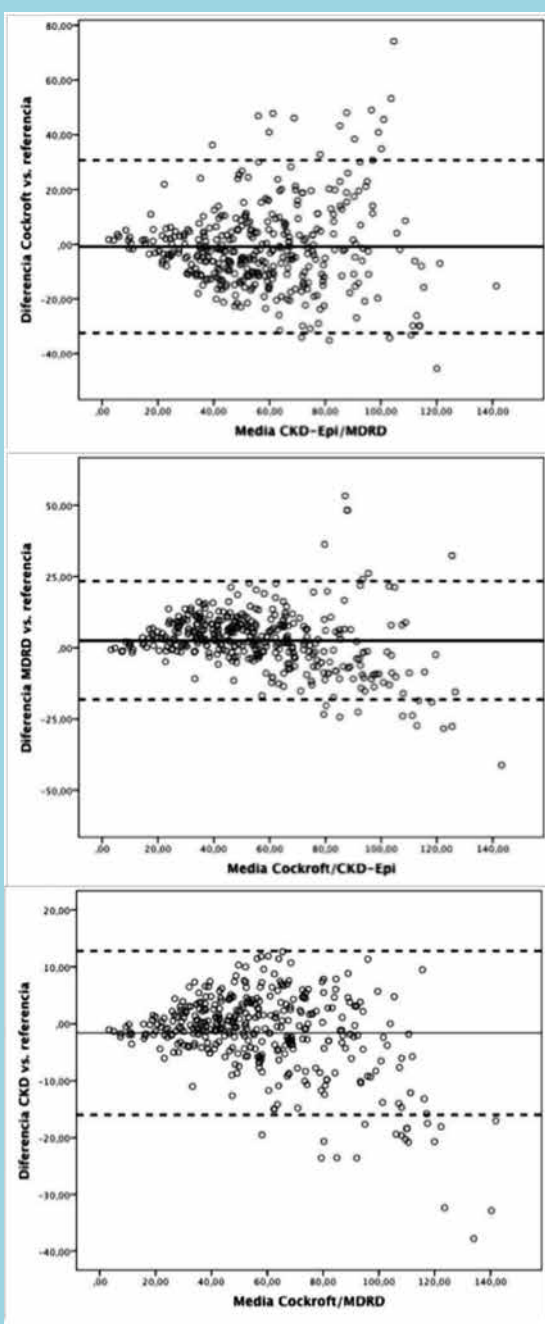
Tabla 2. Características clínicas de sujetos con Insuficiencia Cardíaca al ingreso

	N= 1570
Edad	$70,2 \pm 13,4$
Sexo femenino	44,1%
HTA	80,9%
DM	36,3%
IAM	26,2%
AVE	10,8%
FEVI (%)	$40,9 \pm 17,1$
Hematocrito (%)	$39,1 \pm 6,8$
Hemoglobina (g/L)	$12,9 \pm 2,3$
Recuento g. blancos (103/mL)	$9,5 \pm 4$
Nitrógeno ureico (mg/dL)	$31,8 \pm 19,5$
Creatinina	$1,63 \pm 1,48$
Na+ (mEq/L)	$137,4 \pm 5,1$
K+ (mEq/L)	$4,3 \pm 0,7$
Albúmina (g/L)	$3,6 \pm 0,6$
Ácido úrico (mg/dL)	$7,3 \pm 3,3$



Variabilidad de las fórmulas para determinación de función renal: La Figura 2 muestra los resultados del análisis de Bland-Altman para CG, MDRD-4 y CKD-Epi. Como es posible observar, la estimación de la TFG por Cockcroft presentó una amplia dispersión en relación al valor de referencia establecido por la media de las estimaciones de MDRD-4 y CKD-Epi, lo que se hizo más notable a

Figura 2. Análisis de Bland-Altman para las diferentes fórmulas para estimación de la tasa de filtración glomerular



partir de CI Crea > 60 ml/min. La ecuación de MDRD-4, por el contrario, tendió a subestimar de manera sistemática la TFG cuando esta excedía el valor crítico de 60 ml/min, aún cuando presento una dispersión de los datos inferior al compararla con CG. La ecuación de CKD-Epi presentó una baja dispersión de los datos hasta TFG 100 mL/min, con una dispersión de los datos inferior a la presentada por CG y comparable a la observada para MDRD-4.

La Tabla 3 muestra la distribución de los pacientes según estadio de función renal de acuerdo de la clasificación propuesta por el KDOQUI. Como es posible apreciar, tanto MDRD-4 como CKD-Epi se asociaron a una significativa reclasificación de los pacientes, identificando un mayor porcentaje de individuos con compromiso leve a moderado de función renal. Como consecuencia de lo anterior, la tasa de acuerdo de CG con MDRD-4 y CKD-Epi fue baja (kappa de acuerdo 0,377 y 0,442, respectivamente, $p < 0,01$). Por el contrario, la clasificación entre MDRD-4 y CKD-Epi fue altamente coincidente (kappa de acuerdo 0,784, $p < 0,01$).

Análisis de Bland-Altman. Las líneas punteadas representan ± 2 desviaciones estándar respecto del promedio de las diferencias entre el método evaluado y la medida de referencia

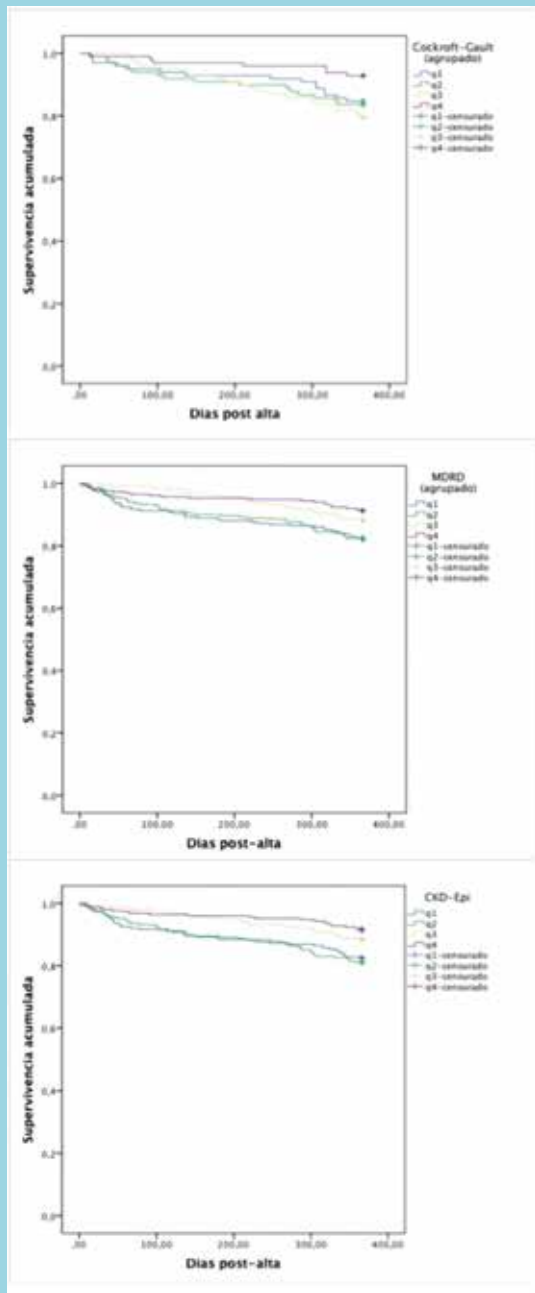
Tabla 3. Distribución de los pacientes según estadio de función renal de acuerdo a distintas ecuaciones para estimación de la tasa de filtración glomerular

Estadio (TFG)Cockcroft-Gault	MDRD-4	CKD-Epi
1 (>90 mL/min)	14%	11,1%
2 (60-89 mL/min)	25,3%	33,9%
3a (45-59 mL/min)	18,8%	22%
3b (30-45 mL/min)	22,6%	18%
4 (15-29 mL/min)	16,1%	9,9%
5 (<15 mL/min)	3,2%	5,1%

Función renal como predictor de mortalidad a largo plazo: Al comparar la supervivencia alejada de cada cuartil de función renal definidos por cada ecuación de estimación, solo MDRD-4 y CKD-Epi fueron capaces de discriminar entre individuos con alto riesgo de mortalidad (cuartil 1 y 2) e individuos con bajo riesgo (cuartil 3 y 4), tal como muestra la Figura 3. La reducción de la TFG por debajo de 60 mL/min se asoció a una mayor tasa de muertes al año independiente de la fórmula empleada para el cálculo; sin embargo, solo CKD-Epi y MDRD-4 mantuvieron su capacidad de predecir eventos en pacientes con TFG por debajo de 45 mL/min; la fórmula de Cockcroft-Gault entregó resultados inconsistentes en pacientes con mala función renal (Tabla



Figura 3. Mortalidad alejada según cuartiles de tasa de filtración glomerular estimados por distintas ecuaciones.



4). Cuando se comparó el poder predictivo de las ecuaciones en pacientes con IC y función sistólica preservada vs. los pacientes con falla sistólica, se evidenció que el deterioro de función renal es un predictor más relevante en la medida que existe compromiso en la función sistólica del VI (Tabla 5). El análisis de curva ROC sugirió un punto de corte de 60 mL/min/1.73m² para CKD-Epi (Sensibilidad

a) *Cockcroft-Gault log rank test para la comparación q1q2 vs. q3q4 p= N.S.* b) *MDRD-4 log-rank test para la comparación q1q2 vs. q3q4 p< 0,01* c) *CKD-Epi log-rank test para la comparación q1q2 vs. q3q4 p<0,01.*

Tabla 4. Función renal al alta y riesgo de mortalidad alejada en pacientes admitidos por IC descompensada

	Cockcroft-Gault	MDRD-4	CKD-Epi
TFG < 60 mL/min	HR 1,87 (1,04-3,39)*	HR 1,82 (1,27-2,59)**	HR 1,86 (1,29-2,68)**
TFG < 45 mL/min	HR 1,08 (0,64-1,83)	HR 1,56 (1,12-2,18)**	HR 1,70 (1,22-2,37)**

El riesgo de mortalidad a un año post alta se expresa como razón de riesgo (IC95%). * p<0,05; **p<0,01

Tabla 5. Función renal al alta y riesgo de mortalidad alejada en pacientes admitidos por IC descompensada según función sistólica.

	Cockcroft-Gault	MDRD-4	CKD-Epi
IC con función sistólica preservada	HR 1,59 (0,56-4,54)	HR 0,99 (0,47-2,11)	HR 0,92 (0,43-1,94)
IC con falla sistólica	HR 1,59 (0,68-3,69)	HR 1,88 (1,08-3,27)*	HR 1,90 (1,07-3,36)*

El riesgo de mortalidad a un año post alta se expresa como razón de riesgo (IC95%). * p<0,05; **p<0,01

0,63; Especificidad: 0,43) o para MDRD-4 (Sensibilidad 0,60; Especificidad 0,45).

Impacto de la hemoconcentración en el significado pronóstico de la función renal: La mayoría de los pacientes admitidos por IC descompensada tienen sobrecarga de volumen. El alivio incompleto de la congestión durante los episodios de descompensación aguda de la enfermedad puede contribuir a la elevada tasa de rehospitalizaciones después de un evento índice. Los datos observacionales parecen apoyar esta hipótesis: los sujetos que logran hemoconcentración luego de una hospitalización por IC descompensada, una medida indirecta de la eficacia de la terapia depletiva, tienen una supervivencia mejor pese a una incidencia aumentada de deterioro de función renal¹⁰. Empleando como criterio de hemoconcentración un incremento del hematocrito de 3 puntos porcentuales o más, un 28% de la población en estudio logró los objetivos de hemoconcentración al momento del alta de la hospitalización índice. En estos pacientes, la presencia de deterioro de función renal medida por MDRD-4 o CKD-Epi no se asoció a un peor pronóstico a largo plazo (CKD-Epi < 60 mL/min



HR 2,06 IC95% 0,53-7,96, $p=0,24$); por el contrario, en el grupo que no alcanzó dichos objetivos, el deterioro de función renal mantuvo su significado pronóstico.

Limitaciones del estudio: Dada la naturaleza retrospectiva del análisis, el presente estudio solo comparó tres ecuaciones distintas para la estimación indirecta de función renal, sin incluir un patrón de referencia como la determinación de TFG mediante métodos isotópicos. De igual manera, no se dispone de los datos de cistatina C o microalbuminuria que podrían contribuir al refinamiento de la TFG estimada por CKD-Epi. De igual manera, el peso al momento del egreso de los pacientes que fue empleado para la estimación de TFG puede no representar el peso seco real del paciente.

Discusión

En nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que valora en nuestro medio la utilidad de tres ecuaciones para la estimación indirecta de la TFG en la predicción de mortalidad alejada luego de una hospitalización índice por IC descompensada. Nuestros resultados son coincidentes con la literatura que sugiere que la incorporación de estimaciones más precisas de la TFG mediante MDRD-4 o CKD-Epi se traducen en una mejor caracterización de los pacientes de riesgo en la población de sujetos con IC⁵⁻¹¹.

Pese a la importancia de la función renal en la fisiopatología de la IC, las herramientas disponibles para medirla en la práctica clínica diaria son limitadas y descansan en gran medida en estimaciones a partir de los niveles de creatinina plasmática. Aún cuando el nivel de creatinina permite una apreciación burda del grado de compromiso renal, la estimación de la TFG es la manera más recomendable de evaluar la función renal, pese a las limitaciones inducidas por edad, sexo o superficie corpora¹⁹⁻¹². La fórmula de Cockcroft-Gault, de amplio uso en la clínica, no fue desarrollada para evaluar directamente la TFG sino el clearance de creatinina como indicador vicariante de la filtración glomerular. Por este motivo, esta ecuación tiende a sobrestimar la TFG a medida que se incrementa el grado de disfunción renal. En nuestra población, la estimación de TFG por Cockcroft-Gault se asoció a una amplia variabilidad de resultados en relación a los estimados de MDRD-4 o CKD-Epi y su capacidad para predecir eventos fue significativamente menor. Estos resultados contrastan con los reportados por Zamora et al., quienes reivindicaron la utilidad de la fórmula de Cockcroft en pacientes con IC¹³. Sin embargo, en el trabajo mencionado se incluyó una población predominantemente masculina y caucásica; en

comparación, nuestra cohorte incluye una elevada proporción de mujeres de etnia hispánica, lo que puede explicar el distinto rendimiento de las ecuaciones.

La fórmula MDRD-4, obtenida a partir de una cohorte de pacientes con falla renal, es poco precisa cuando la TFG supera 60 mL/min. Nuestra serie muestra resultados similares, con MDRD-4 tendiendo sistemáticamente a sobrevalorar la TFG en pacientes con deterioro incipiente de la función renal. Estos hallazgos son consistentes con los de la literatura, que sugieren que MDRD-4 puede clasificar en forma errónea hasta un 30% de una cohorte, en particular en individuos con TFG > 60 mL/min¹⁴. Pese a esta limitación, la fórmula MDRD-4 entregó mejor información pronóstica que Cockcroft-Gault en nuestra población. De manera similar, la nueva fórmula CKD-Epi se asoció a una baja dispersión de los resultados, tendiendo a subestimar la TFG por encima de 60 mL/min en comparación a las otras fórmulas, lo que se asoció a una tasa importante de reclasificación en relación al estadio de función renal estimado por Cockcroft-Gault. Cuando se comparó con MDRD-4, CKD-Epi exhibía un alto grado de acuerdo salvo en los estadios de compromiso incipiente de la función renal (2-3a). Al igual que para MDRD-4, la estimación de TFG al alta por CKD-Epi mostró ser un buen predictor de mortalidad al año. Estos resultados ponen en evidencia que una estimación más precisa de la TFG permite identificar subgrupos de pacientes de mayor riesgo, siendo una herramienta útil para el clínico a la hora de decidir el inicio de ARA2/IECA o de ajustar la medicación del paciente en el contexto hospitalario y probablemente también en el contexto ambulatorio, como parece sugerir la evidencia disponible¹⁵. De particular interés es mencionar que el rol predictivo del deterioro en la TFG es mayor en pacientes con IC y falla sistólica, lo que evidencia la particular importancia del compromiso cardiorenal en los pacientes con compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo, en los cuales la presencia de falla renal a menudo refleja el impacto del hipodébito en el parénquima renal, a diferencia de los pacientes con función sistólica preservada en los cuales la presencia de deterioro en la función renal suele ser una expresión de las comorbilidades¹⁶. El deterioro de la función renal es un elemento clave de la fisiopatología de la IC. En efecto, caídas en las tasas de filtración glomerular son muy frecuentes en contexto de una descompensación aguda de IC y, aun cuando a menudo son transitorias, se asocian a incremento en los tiempos de estadía hospitalaria, así como también incrementan el riesgo de readmisión y el riesgo de muerte post-alta¹⁷. Los mecanismos responsables del deterioro de la función renal



durante las hospitalizaciones son complejos y no bien conocidos; probablemente la suma de hipotensión debido a la titulación de vasodilatadores y a reducción del volumen circulante efectivo en contexto de una terapia depletiva enérgica participan en dichos cambios mediante la activación de mecanismos de contra-regulación neurohumoral¹⁸. Paradójicamente, una terapia depletiva enérgica que logre objetivos de hemoconcentración parece ofrecer beneficios que superan sus potenciales efectos adversos. En efecto, en aquellos pacientes que logran una respuesta depletiva adecuada evidenciada mediante disminución del peso corporal o incrementos de hemoglobina o hematocrito en ausencia de transfusiones, el impacto pronóstico del deterioro de función renal al alta es incierto¹⁹. De manera similar a lo publicado, en nuestra cohorte la presencia de disfunción renal al alta solo tuvo importancia pronóstica en aquellos pacientes que no alcanzaron objetivos de hemoconcentración; sin embargo, la naturaleza retrospectiva de los datos obliga a revisar con cautela las implicaciones de esta asociación. En efecto, no es claro si acaso la falta de rol pronóstico de la disfunción renal al alta en los individuos que responden a la terapia diurética de manera efectiva se debe a los potenciales efectos beneficiosos de la descongestión,

o si simplemente evidencia el hecho que los pacientes que responden más enérgicamente a la terapia depletiva son los pacientes más sanos, en comparación con aquellos con resistencia a diuréticos que probablemente no alcanzan su peso seco al término de la hospitalización²⁰.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la incorporación de estimaciones más precisas de la función renal como las proveídas por las ecuaciones MDRD-4 y CKD-Epi a la práctica clínica habitual permite una mejor caracterización de los pacientes con IC, identificando sujetos de alto riesgo susceptibles de beneficiarse con un seguimiento ambulatorio más estricto. Al mismo tiempo, nuestros datos ponen evidencia la necesidad de interpretar las alteraciones de la función renal en el contexto de la función ventricular del paciente y de su respuesta a la terapia depletiva; en pacientes con buena función sistólica y adecuada respuesta a diuréticos, en particular aquellos que presentan aumentos en hemoglobina o hematocrito al momento del alta sin haber requerido apoyo transfusional (un marcador indirecto de reducción significativa de la sobrecarga de volumen), una fluctuación menor de la TFG reviste poca importancia pronóstica en relación a la misma fluctuación en un paciente con falla sistólica o resistencia a la terapia depletiva.

Referencias:

1. DAMMAN K, NAVIS G, VOORS AA, ASSELBERGS FW, SMILDE TDJ, CLELAND JGF, et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2007; 13:599–608.
2. GOWANS EM, FRASER CG. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem.* 1988; 25: 259–263.
3. LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, GREENE T, ROGERS N, ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130:461–470.
4. COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31–41.
5. O'MEARA E, CHONG K, GARDNER R, JARDINE A, NEILLY J, MCDONAGH T. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:63–67.
6. STEVENS LA, CORESH J, FELDMAN HI, GREENE T, LASH JP, NELSON RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2749–2757.



7. LEVEY AS. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150:604–612.
8. MANZANO-FERNÁNDEZ S, FLORES-BLANCO P, PÉREZ-CALVO J, RUIZ-RUIZ F, CARRASCO-SÁNCHEZ F, MORALES-RULL J, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013; 19:583–591.
9. LEVEY AS, CORESH J, BALK E, KAUSZ AT, LEVIN A, STEFFES MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139:137–147.
10. BOERRIGTER G, HOCHER B, LAPP H. Changes in Renal Function in Congestive Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013; 10:285–295.
11. OH J, KANG S-M, HONG N, YOUN J-C, HAN S, JEON E-S, et al. Registry OBOTK. The CKD-EPI is more accurate in clinical outcome prediction than MDRD equation in acute heart failure: Data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol.* 2013; 167:1084–1087.
12. LEVEY AS, DE JONG PE, CORESH J, NAHAS ME, ASTOR BC, MATSUSHITA K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2010; 80:17–28.
13. ZAMORA E, LUPÓN J, VILA J, URRUTIA A, DE ANTONIO M, SANZ H, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure. *JAC.* 2012; 59:1709–1715.
14. FROISSART M. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:763–773.
15. MCALISTER FA, EZEKOWITZ JA, TARANTINI L, SQUIRE I, KOMAJDA M, BAYES-GENIS A, et al. Renal dysfunction in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: Impact of the new CKD-EPI formula. *Circ Heart Fail.* 2012; 5:309–14
16. SCRUTINIO D, PASSANTINO A, SANTORO D, CATANZARO R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail.* 2010; 13:61–67.
17. LOGEART D, TABELT J-Y, HITTINGER L, THABUT G, JOURDAIN P, MAISON P, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol.* 2008; 127:228–232.
18. FORMAN DE, BUTLER J, WANG Y, ABRAHAM WT, O'CONNOR CM, GOTTLIEB SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:61–67.
19. TESTANI JM, CHEN J, MCCAULEY BD, KIMMEL SE, SHANNON RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010; 122:265–272.
20. NEUBERG GW, MILLER AB, O'CONNOR CM, BELKIN RN, CARSON PE, CROPP AB, et al. Prospective randomized amlodipine survival evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002; 144:31–38.



Investigación Básica

Angiotensina-(1-9) disminuye el daño renal en la hipertensión arterial renina independiente

Ulises Novoa¹, Sonia Abarca², Jackeline Moya², Jorge Jalil², María Paz Ocaranza²⁻³.

¹ Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Talca.

² Laboratorio de Cardiología Molecular, División de Enfermedades Cardiovasculares

³ Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 28 de diciembre de 2014 / Aceptado 13 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 198-206

Antecedentes: Angiotensina [Ang-(1-9)] disminuye la presión arterial (PA) y el remodelamiento cardíaco en la hipertensión arterial experimental independiente de renina. No hay antecedentes sobre el efecto de Ang-(1-9) en la progresión de daño renal de ratas hipertensas por expansión de volumen (con renina baja).

Objetivo: Determinar la participación de Ang-(1-9) en la progresión del daño renal en ratas hipertensas (DOCA-sal).

Métodos: Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho de 150 ± 10 g uninefrectomizadas tratadas con DOCA (60mg/Kg/2 veces sem, im) por 4 semanas. Como controles (Sham) se usaron ratas uninefrectomizadas. Desde la 2a semana las ratas DOCA, con presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg, recibieron vehículo o Ang-(1-9) [602 ng/Kg min] por 2 semanas (minibomba Alzet). Se evaluó la respuesta inflamatoria y el daño renal profibrótico por

la presencia de macrófagos infiltrativos y de miofibroblastos intersticiales. Se determinó, además, la presión arterial sistólica (PAS), masa corporal (MC), masa del riñón derecho (MR) y masa renal relativa (MRR).

Resultados: Se observó una disminución del daño renal en las ratas DOCA-sal, cuando recibieron Ang-(1-9), respecto a aquellas que no la recibieron, evidenciado por una significativa disminución de macrófagos infiltrativos y miofibroblastos en el intersticio renal. El bloqueo de los receptores Mas y AT2, no tuvieron efectos adicionales.

Conclusión: En este modelo experimental, Ang-(1-9) disminuyó la hipertensión y redujo significativamente la infiltración de macrófagos y la aparición de miofibroblastos en el intersticio renal. Estos resultados son la primera evidencia de que Ang-(1-9) reduce la fibrosis túbulo-intersticial renal y el daño renal hipertensivo.

Correspondencia:

Dr. María Paz Ocaranza

Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), División de Enfermedades Cardiovasculares.

Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

mocaran@med.puc.cl



Angiotensin (1-9) decreases renal damage in hypertension with low renin

Angiotensin [Ang] - (1-9) decreases blood pressure (BP) and cardiac remodeling in renin independent hypertension. There are not studies about the effect of Ang- (1-9) in the progression of hypertensive renal damage by volume overload (low-renin). The aim of this study was to determine the effect of Ang- (1-9) on renal damage in volume overload hypertensive rats by (DOCA-salt rats).

Methods: Male Sprague Dawley rats, 150 ± 10 g, were uni-nephrectomized and treated with DOCA (60mg/Kg) 2 times per week, for 4 weeks. Uninephrectomized rats were used as controls (Sham). From the 2nd week on DOCA rats with systolic blood pressure (SBP) > 140 mmHg received vehicle or Ang- (1-9) [602 ng / kg min] for 2 weeks (Alzet minipump). Inflammatory and profibrotic renal damage was evaluated by

the presence of infiltrating macrophages and interstitial myofibroblasts.

Results: Compared to rats receiving vehicle renal damage in DOCA-salt rats decreased when they received Ang- (1-9), as evidenced by a significant decrease in infiltrating macrophages and myofibroblasts in the renal interstitium. Mas and AT2 receptor blockade had no additional effect. The SBP, body mass (BM), mass of the right kidney (MR) and relative renal mass (MRR) were also determined.

Conclusion: in this experimental model, Ang-(1-9) decreased hypertension and significantly reduced macrophage infiltration and the appearance of myofibroblasts in the renal interstitium. These results are the first evidence that Ang-(1-9) reduces renal tubulointerstitial fibrosis and hypertensive renal damage.



Introducción

La hipertensión arterial (HTA), es una enfermedad multisistémica con una prevalencia en Chile de aproximadamente 26,9%¹.

El compromiso renal es uno de los principales responsables de la alta morbilidad y mortalidad atribuible a la HTA. El daño hipertensivo inicial, genera eventos inflamatorios (entre ellos la infiltración de macrófagos y linfocitos) que progresa con el tiempo hasta fibrosis túbulo intersticial, por depósito de matriz extracelular (MEC). En el depósito de la MEC, participan activamente los miofibroblastos (fenotipo activado de los fibroblastos), lo que finalmente lleva a la cicatrización y al deterioro funcional del riñón no tratado.²

La sobreestimulación del sistema renina-angiotensina (SRA) local y su principal componente, la angiotensina (Ang) II, juegan un papel clave en la progresión de las enfermedades renales. Ang II, no sólo ejerce efectos hemodinámicos, sino que actúa como un factor de crecimiento que refuerza la proliferación de miofibroblastos y células mesangiales. Además, tiene potentes efectos proinflamatorios por acción directa sobre los macrófagos y células T. Ang II es producida a partir de Ang I por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y ejerce sus efectos renales a través de su receptor AT1 (RAT1). Se sabe que Ang II tiene efectos antihipertróficos y antiproliferativos a través de otro receptor (RAT2), sin embargo, la acción renal de éste es principalmente neonatal, contándose con escasa información sobre su rol en el riñón adulto.³

El descubrimiento de la ECA homóloga (ECA2)⁴⁻⁵ estableció una nueva vía paralela del SRA. En esta vía la ECA2 compite con la ECA por la hidrólisis de Ang I para formar Ang-(1-9)⁶; además, a través de su receptor específico Mas.⁹, ECA2 transforma Ang II en Ang-(1-7)⁷⁻⁸, conocida por sus acciones opuestas a las de Ang II, No existen antecedentes sobre el efecto biológico de Ang-(1-9) en el riñón. La información disponible ha sido aportada por nuestro grupo y muestran que Ang-(1-9), previene la hipertrofia cardiomiocitaria in vivo e in vitro¹⁰ y disminuye el remodelamiento cardiovascular hipertensivo, inducido por Ang II¹¹⁻¹². Esto, sumado a otros hallazgos similares¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶ y al hecho de que Ang-(1-9), es parte de un eje opuesto al SRA clásico, apoyan el concepto que este péptido podría tener un papel en el desarrollo de las enfermedades renales, en oposición a los efectos deletéreos inducidos por Ang II, ya sea por acción directa sobre receptores de tipo AT2, o bien por transformación a Ang-(1-7) y unión al receptor Mas. De acuerdo a esto, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la ad-

ministración de Ang-(1-9) en la progresión del daño renal en ratas hipertensas.

Materiales y Métodos

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

1. Modelo experimental de hipertensión por sobrecarga de volumen

Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho de 150 ± 10g., uni-nefrectomizadas tratadas con desoxicorticosterona (DOCA, 60mg/Kg, Steraloids. Inc., USA, 2 veces sem, im) por 4 semanas. Como controles (Sham) se usaron ratas uni-nefrectomizadas. A partir de la 2a semana las ratas DOCA con HTA > 140 mmHg fueron randomizadas a recibir Ang-(1-9) (602 ng/Kg min, vía yugular), Ang-(1-9) (602 ng/Kg min) + A779 (antagonista del receptor Mas de Ang-(1-7), 100 ng/Kg min, vía yugular) o Ang-(1-9) (602 ng/Kg min) + PD123319 (antagonista del receptor tipo 2 de Ang II, 28,4 ng/kg min) durante 14 días. Al finalizar el tratamiento se determinó la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y masa corporal (MC). Una vez finalizadas las dos semanas de tratamiento, los animales fueron sacrificados, bajo anestesia con ketamina (35 mg/kg de peso) y xilazina (7 mg/kg de peso).

2. Obtención y preservación del tejido renal:

Los riñones fueron extraídos inmediatamente post sacrificio, lavados cuidadosamente con suero fisiológico, fijados en Bouin por 12 horas y luego incluidos en bloques de parafina para histología y morfometría.

3. Parámetros hemodinámicos: La PAS fue medida semanalmente por pletismografía en la cola de las ratas previamente anestesiadas.¹⁷

4. Evaluación de la Masa Renal Relativa (MRR):

Se determinó mediante la relación entre la masa del riñón (MR) y el largo de la tibia (LT), de la forma (MRR = MR*100/LT).

5. Evaluación de la inflamación renal:

Se realizaron cortes transversales de 4µm de grosor de los tejidos renales fijados e incluidos en parafina. Posteriormente, cada uno de los cortes fueron desparafinados,



hidratados y denaturados para exponer el antígeno con EDTA 1mM a pH 8.¹⁸ La inmunomarcación se realizó con el Kit DAKO K0679. Los cortes se incubaron con el anticuerpo dirigido contra el marcador de macrófagos de rata ED1 (Serotec MCA341R) en una dilución 1/200 toda noche en una cámara húmeda a 4°C. Posteriormente, los tejidos se lavaron y se incubaron con el anticuerpo secundario biotinilado durante 30 min a temperatura ambiente. Como método de detección se utilizó la técnica de Diaminobenzidina (Kit DAKO) y contra-tinción con hematoxilina. El número de células marcadas con ED-1 se midió de forma cuantitativa¹⁹, evaluando la razón entre el número total de células positivas para ED1 y el área del tejido renal (células ED1(+)/mm²).

6. Determinación de la activación de fibroblastos renales:

Los cortes transversales de 4µm de grosor de riñón, fueron desparafinados y la inmunomarcación se realizó con el Kit DAKO K0679. Los cortes se incubaron con el anticuerpo dirigido contra alfa actina de músculo liso (α -SMA) (Sigma, St. Louis, Mo., USA.) en una dilución 1/1000 toda noche en una cámara húmeda a 4°C. Posteriormente, los tejidos se lavaron y se incubaron con el anticuerpo secundario biotinilado durante 30 min a temperatura ambiente. Como método de detección se utilizó la técnica de Diaminobenzidina (Kit DAKO) y contra tinción con hematoxilina. La cuantificación morfométrica del área intersticial marcada por α -SMA, se realizó, analizando toda el área córtico-medular del corte y descontando el área muscular lisa (también marcada por el anticuerpo). Los resultados se expresaron como el porcentaje del área total del campo estudiado con inmunotinción intersticial positiva.

8. Análisis de resultados: Los datos obtenidos se expresaron como promedio \pm error estándar de la media (SEM). Cada grupo experimental estuvo constituido por 7-8 animales. Para las comparaciones entre los grupos se usó análisis estadístico con ANOVA de un factor seguido por prueba de t-Student-Newman-Keuls. Se utilizó el programa estadístico SPSS (IBM Statistics) y se consideraron diferencias significativas con $p < 0,05$.

Resultados

1. Efecto de Ang-1-9 sobre la PA y masa corporal (MC). En las ratas del grupo control uni-nefrectomizado se obtuvo un promedio de PAS de 125 \pm 2 mmHg. Las ratas DOCA mostraron un aumento significativo de la PAS (207 \pm 7 vs 125 \pm 2,) y PAD (169 \pm 8 vs 106 \pm 2, Tabla 1) respecto al grupo

Tabla 1. Parámetros de presión arterial, masa corporal y masa renal de los distintos grupos experimentales. PAS = presión arterial sistólica ; PAD = presión arterial diastólica ; MC = masa corporal ; MR = masa renal ; MRR = masa renal relativa (mg Riñón/Largo de Tibia*100). Valores expresados en Promedio (SEM). * $p < 0.05$ vs Sham, # $p < 0.05$ vs Doxa, & $p < 0.05$ vs Doxa/A(1-9) y Doxa/A(1-9)/A779 (post-ANOVA).

	S	D	D/A(1-9)	D/A(1-9)/A779	D/A(1-9)/PD
N	12	19	14	7	6
PAS (mmHg)	125(2)	207(7)*	161(6)#	155(6)#	180(10)*&
PAD (mmHg)	106(2)	169(8)*	126(4)#	119(3)#	143(10)*&
MC(g)	306(9)	244(11)*	217(11)*	245(15)*	229(4)*
MR (g)	1.68(0.07)	2.21(0.14)	2.15(0.18)	2.45(0.21)	1.94(0.12)
MRR	42.9(1.7)	59.0(3.6)	56.7(4.5)	67.4(6.7)	55.6(3.9)

po control sham, respectivamente. Las ratas hipertensas DOCA que recibieron Ang-(1-9) mostraron una disminución significativa de la PAS y PAD vs las ratas DOCA (207 \pm 7 vs. 161 \pm 6 y 169 \pm 8 vs 126 \pm 4, respectivamente). Las ratas hipertensas que recibieron la coadministración de Ang-(1-9) y A779 igualmente disminuyeron la PAS y PAD respecto a las ratas DOCA (207 \pm 7 vs. 155 \pm 6 y 169 \pm 8 vs 119 \pm 3, respectivamente). No se observaron diferencias en la PAS y PAD entre las ratas DOCA+Ang-(1-9) y DOCA+Ang-(1-9)+A779. La coadministración de PD123319 modificó significativamente el efecto antihipertensivo de Ang-(1-9), aumentado la PAS y PAD (161 \pm 6 vs 180 \pm 10 y 126 \pm 4 vs 143 \pm 10). Sin embargo, no alcanzó las cifras tensionales de las ratas DOCA que recibieron solo vehículo. La masa corporal (MC) disminuyó significativamente en las ratas DOCA respecto a las ratas controles. La coinfusión de Ang-(1-9), A779 y PD123319 no modificó la disminución de la MC. La masa renal (MR) se mantuvo sin variación entre los grupos experimentales. La MRR también se mantuvo sin variación, excepto para el grupo DOCA-Ang-(1-9) tratado con A779, donde la MRR fue significativamente mayor respecto al SHAM (67.4 \pm 6.7 vs 42.9 \pm 1.7), (Tabla 1).

2. Evaluación cuantitativa de la infiltración de macrófagos.

Los macrófagos presentes, tanto en el intersticio renal como en los glomérulos, se determinaron por la expresión del antígeno específico ED1 (Figura 1). En el grupo SHAM, los macrófagos infiltrativos renales se detectaron en moderado número (Figura 1A y 2). Sin embargo, en el grupo DOCA, la cantidad de macrófagos infiltrativos aumentó significativamente respecto al grupo SHAM, (Figura 1B y 2). En las ratas DOCA tratadas con Ang-(1-9), la

Figura 1. Ang-(1-9) disminuye la infiltración de macrófagos al intersticio renal. En condiciones normales, los macrófagos están ausentes o en escaso número en el intersticio renal (figura 1A), sin embargo, en el modelo DOCA, los macrófagos invaden el intersticio en gran número (figura 1B). El tratamiento con Ang-(1-9) redujo la cantidad de macrófagos intersticiales infiltrativos en este modelo (figura 1C). Cuando se bloquea simultáneamente el receptor MAS (fig. 1D) o RAT2 (fig. 1E), no se observan efectos sobre la reducción de macrófagos infiltrativos inducida por Ang-(1-9). Las flechas indican la presencia de macrófagos. La barra representa una longitud de 25 μ m.

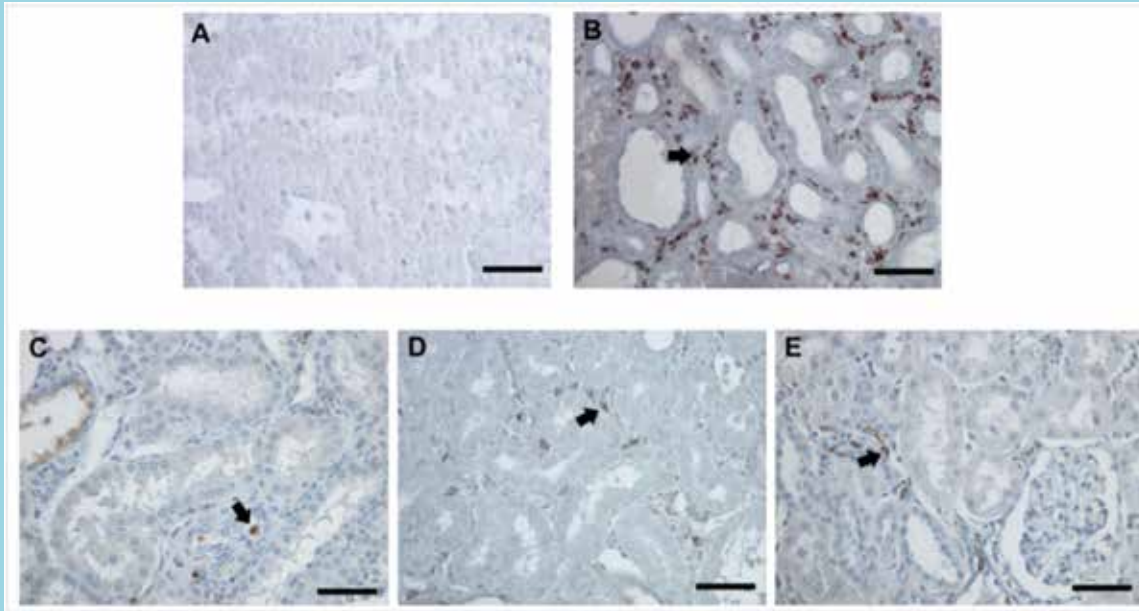
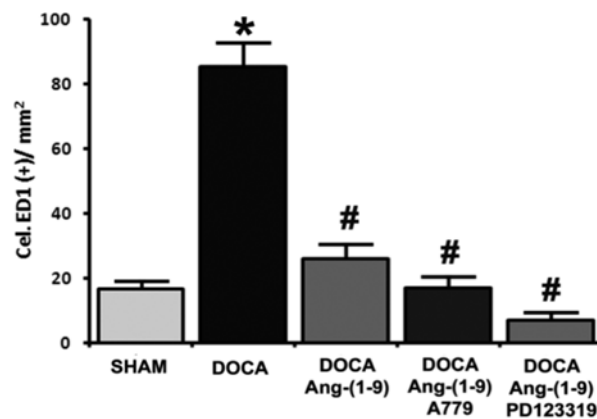


Figura 2. Cuantificación de células ED1 positivas (macrófagos infiltrativos) en el intersticio renal. Los macrófagos intersticiales infiltrativos, aumentan significativamente en los riñones de las ratas con hipertensión inducida por DOCA comparados con el control SHAM. La infusión de Ang-(1-9) redujo significativamente la cantidad de macrófagos en este modelo. El bloqueo simultáneo de MAS (con A779) o RAT2 (con PD123319), no tuvo efectos significativos en la reducción inducida por Ang-(1-9). Se analizó la cantidad de células ED1(+) por área de superficie (mm²) analizada. Símbolos: * = $p < 0.05$ vs Sham; # = $p < 0.05$ vs DOCA (post-ANOVA).

	SHAM	DOCA	DOCA+Ang(1-9)	DOCA+Ang(1-9) + A779	DOCA+Ang(1-9) + PD123319
n	7	7	7	7	6
Cel. ED1(+)/mm ²	16,6 \pm 2,5	85,3 \pm 7,4	26,0 \pm 4,5	17,0 \pm 3,5	16,3 \pm 1,9



cantidad de macrófagos infiltrativos disminuyó significativamente respecto a aquellas que no recibieron tratamiento (Figura 1C y 2). De igual forma, se observó que esta tendencia no cambiaba en las ratas DOCA-Ang-(1-9) cuando se bloqueaban simultáneamente los receptores MAS y RAT2 (Figura 1 y 2). La cantidad de macrófagos infiltrativos observada en los grupos tratados con Ang-(1-9) no fue significativamente diferente a la del grupo control SHAM (figura 2).

3. Evaluación de la activación de fibroblastos.

Los fibroblastos activados o miofibroblastos expresan algunas biomoléculas propias de su fenotipo, como la actina de músculo liso, tipo α (α -SMA). En riñones de las ratas Sham, la expresión de miofibroblastos (células α -SMA positivas), está confinada a células de músculo liso vascular, con una pequeña cantidad presente en el intersticio renal (Figura 3A). Sin embargo, en el modelo DOCA-sal el intersticio renal es invadido por miofibroblastos, que también expresan α -SMA, de tal forma que la cantidad de miofibroblastos intersticiales fue significativamente superior al grupo SHAM (Figuras 3B y 4). Ang-(1-9); disminuyó significativamente la cantidad de miofibroblastos intersticiales en las ratas DOCA que recibieron solo vehículo (figura 3C y 4). El bloqueo de los receptores Mas y RAT2,



Figura 3. Ang-(1-9) disminuye la activación de fibroblastos en el intersticio renal. En condiciones normales, α SMA se expresa sólo en el músculo liso vascular (figura 3A, flecha delineada), sin embargo, en el modelo DOCA, se puede ver que el intersticio renal es invadido por una gran cantidad de miofibroblastos que también expresan este marcador (figura 3B, flecha sólida). El tratamiento con Ang-(1-9) redujo la cantidad de miofibroblastos intersticiales en este modelo (figura 3C). El bloqueo simultáneo de MAS (figura 3D) o RAT2 (figura 3E), no tuvo efectos sobre esta reducción. La barra indica una longitud de 100 μ m.

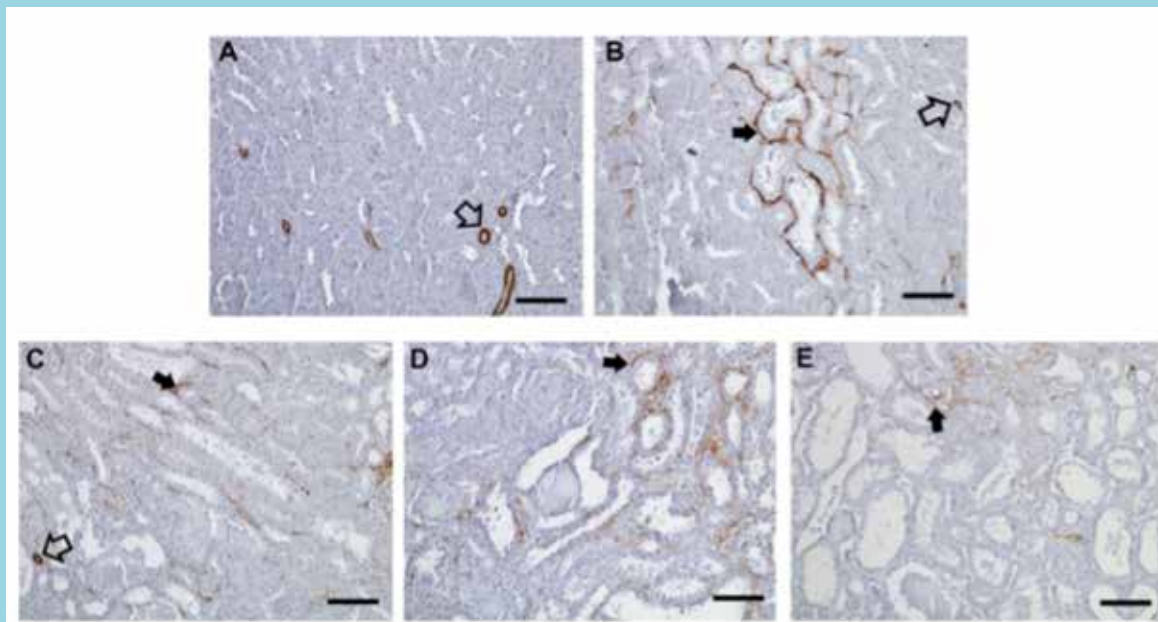
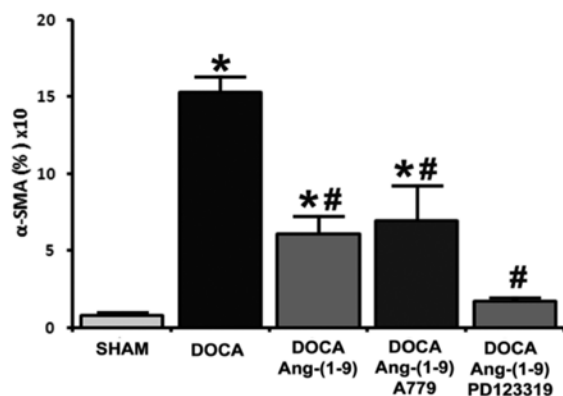


Figura 4. Cuantificación de α SMA intersticial (miofibroblastos) en los grupos experimentales. Los miofibroblastos intersticiales, aumentan significativamente en los riñones de las ratas con hipertensión inducida por DOCA, respecto al control SHAM. La infusión de Ang-(1-9) redujo significativamente la cantidad de miofibroblastos en este modelo. El bloqueo simultáneo de MAS (con A779) o RAT2 (con PD123319), no tuvo efectos significativos en la reducción inducida por Ang-(1-9). Además se observa que el bloqueo de RAT2 redujo la cantidad de miofibroblastos a niveles similares al control. Se analiza la cantidad de miofibroblastos como porcentaje de células α SMA(+) en el total de la superficie analizada. Símbolos: * = $p < 0.05$ vs Sham; # = $p < 0.05$ vs DOCA (post-ANOVA).

	SHAM	DOCA	DOCA+Ang(1-9)	DOCA+Ang(1-9) + A779	DOCA+Ang(1-9) + PD123319
n	6	7	8	8	6
α SMA(%)x100	0,8 \pm 0,1	15,3 \pm	6,1 \pm 1,1	6,9 \pm 2,3	1,7 \pm 0,2



no modificó el efecto de Ang-(1-9) [Figura 4]. Sólo en el grupo DOCA-Ang-(1-9) tratado con el antagonista RAT2 (PD123319) se obtuvo una disminución a niveles similares al grupo SHAM (Figura 4).

Discusión

Nuestros resultados muestran que: 1.- El aumento significativo de la infiltración de macrófagos al intersticio renal, producida en este modelo pro-hipertensivo (DOCA-sal), disminuyó post administración de Ang-(1-9). 2.- La aparición de miofibroblastos en el intersticio renal, producto del daño inducido por la HTA, puede ser disminuida por la administración de Ang-(1-9). 3.- Los efectos protectores ejercidos por la administración de Ang-(1-9), no son modificados al bloquear el receptor Mas y AT2.

En este estudio, evaluamos dos elementos claves en el establecimiento de la fibrosis túbulo-intersticial, la infiltración de macrófagos al parénquima renal y la presencia de fibroblastos activados en el intersticio renal²⁰. La importancia de evaluar estos marcadores tempranos de daño renal, radica en que se ha establecido que el deterioro a largo plazo y en definitiva el destino del riñón enfermo, puede predecirse por el daño túbulo-intersticial observado en las etapas iniciales de la enfermedad²¹. Tanto la infiltración de macrófagos como la activación de fibroblastos son



procesos regulados, al menos en parte, por Ang II.²² Nuestros resultados muestran que la administración intravenosa de Ang-(1-9) puede disminuir la infiltración de macrófagos al parénquima renal, reteniendo un fenotipo similar al control no hipertenso. Estos resultados, adquieren especial importancia, por cuanto son la primera evidencia de un efecto biológico de Ang-(1-9) sobre la fibrosis túbulo-intersticial renal hipertensiva.

Actualmente se sabe que el daño renal hipertensivo progresa a través de un conjunto de eventos fisiopatológicos comunes²⁰. La injuria inicial genera un proceso inflamatorio de carácter infiltrativo-proliferativo que involucra células residentes y extra-renales, entre los cuales se encuentran los macrófagos²³⁻²⁴. Si el riñón enfermo no es tratado a tiempo, estos elementos iniciales, desencadenan una compleja serie de interacciones celulares y moleculares que terminarán en una insuficiencia renal crónica (IRC) aun cuando el proceso que desencadenó el daño ya no esté presente²⁰.

Lo que provoca la progresiva pérdida de la función renal, es la cicatrización del parénquima renal, principalmente por depósito de la matriz extracelular (MEC). En este evento, participan activamente los miofibroblastos, en cuya aparición intersticial tiene principal importancia la Ang II, que proviene de la sobreestimulación del SRA por eventos proinflamatorios anteriores²⁵. Los miofibroblastos se distinguen de los fibroblastos no activados por la expresión de marcadores propios como lo es α SMA.

En el presente trabajo, mostramos que la administración de Ang-(1-9) disminuyó significativamente la aparición intersticial de miofibroblastos inducida por DOCA-sal. Este resultado, es relevante, por cuanto son los miofibroblastos uno de los responsables directos de la destrucción funcional del tejido renal que se observa en la insuficiencia renal crónica².

Estos resultados nos ayudan a comprender mejor el complejo papel que cumple el SRA durante el desarrollo de las enfermedades renales, en especial sobre sus mecanismos contrarregulatorios fisiológicos y fisiopatológicos, que limitan sus efectos nocivos sobre el tejido renal²⁶.

La vía paralela del SRA⁴⁻⁵, específicamente la ECA-2 y la Ang-(1-7) han emergido como novedosos blancos terapéuticos para el tratamiento de la HTA y de sus complicaciones cardiovasculares. La ECA-2 no sólo participa en la metabolización de Ang I y Ang II y produce Ang-(1-9) y Ang (1-7) respectivamente, sino que también hidroliza otros péptidos vasoactivos como apelin-13,

des-Arg⁹-bradikinina, neurotensina, y péptidos opiodes⁵. Estos productos presentan una variedad de funciones por lo que la ECA-2 puede tener un rol en inflamación, neurotransmisión y funciones cardiovasculares. Aunque la ECA-2 hidroliza varios sustratos, la producción de Ang-(1-7) parece tener uno de los roles más importante a nivel cardiovascular²⁷. Hay evidencia que Ang-(1-7) contrarresta algunos efectos cardiovasculares y renales de Ang II, a través de su receptor Mas. Ang-(1-9) es sustrato para la obtención de Ang-(1-7) por la ECA, por lo tanto, nosotros investigamos la posibilidad de que los efectos que observamos con la administración de Ang-(1-9) se debieran a esta conversión. Nuestros resultados demostraron, que el bloqueo de Mas con su antagonista específico A779, no modificó la reducción de macrófagos y miofibroblastos inducida por Ang-(1-9) en el modelo DOCA-sal, indicando que Ang-(1-7) no es la causante de este efecto.

En cuanto al mecanismo por el cual Ang-(1-9) produce su efecto benéfico a nivel renal una posibilidad es que el RAT2 pudiera participar en el mecanismo de acción de Ang-(1-9). Se sabe que la señalización a través de este receptor, desencadena efectos antagónicos a los ejercidos por Ang II²⁸. Algunas investigaciones recientes, sugieren que al menos parte de los efectos de Ang-(1-9) a nivel cardiovascular pueden ser mediados por el RAT2²⁹⁻³⁰⁻³¹. A nivel renal, RAT2 parece ejercer efectos sobre los vasos de resistencia preglomerulares neonatales³¹. En el riñón adulto, su función todavía es objeto de investigación, aunque hay evidencia reciente de su participación a nivel de recaptación de sodio y proteínas en los túbulos renales²⁹⁻³¹. Para evaluar la importancia de RAT2 en nuestro modelo experimental, bloqueamos el receptor AT2 con su antagonista PD123319. Los resultados muestran que a nivel renal los efectos benéficos de Ang-(1-9) no son mediados por el RAT2.

En conclusión, nuestros resultados entregan los primeros antecedentes del efecto biológico benéfico de Ang-(1-9) en la progresión del daño renal hipertensivo. La modulación de los niveles de Ang-(1-9) podría constituir un nuevo blanco farmacológico para el tratamiento y prevención del daño renal.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT), Chile: FONDEF D11I1122 a M.P.O y FONDAP 15130011 a M.P.O.



Referencias:

1. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
2. HODGKINS K, SCHNAPER HW. Tubulointerstitial injury and progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 901-909.
3. BAGBY SP, LEBARD LS, LUO Z, OGDEN BE, CORLESS C, MCPHERSON ED, et al. ANG II AT(1) and AT(2) receptors in developing kidney of normal microswine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F755-F764.
4. TIPNIS S, HOOPER N, HYDE R, KARRAN E, CHRISTIE G, TURNER AJ, et al. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem* 2000; 275: 33238-33243.
5. DONOGHUE M, HSIEH F, BARONAS E, GODBOUT K, GOSSELIN M, STAGLIANO N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res* 2000; 87: E1-E9.
6. VICKERS CH, HALES P, KAUSHIK H, DICK L, GAVIN J, TANG J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2). *J. Biol. Chem* 2002; 277: 14838-14843.
7. RICE G, THOMAS D, GRANT P, TURNER A, HOOPER N. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004; 383:45-51
8. SANTOS R, SIMOES E, SILVA A, MARIC C, SILVA D, DE BUHR I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor MAS. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:8258-8263.
9. SANTOS R CASTRO C, GAVA E, PINHEIRO S, ALMEIDA A, PAULA RD, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice. *Hypertension* 2006; 47: 996-1002.
10. OCARANZA M, LAVANDERO S, JALIL J, MOYA J, PINTO M, NOVOA U, et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *Journal of Hypertension* 2010; 28:1054-1064.
11. LAGOS T, ESCUDE N, NOVOA U, GODOY I, CHIONG M, et al. Angiotensina 1-9 previene la hipertensión arterial y el remo-delamiento de la pared aortica inducido por Angiotensina II. *Rev Chil Cardiol, Libro resúmenes* 2009; 38:333-334.
12. GONZÁLEZ L, CONTRERAS A, NOVOA U, GODOY I, CHIONG M, et al. Evidencias in vitro e in vivo de la acción antihipertrófica de Angiotensina 1-9 en el cardiomiocito. *Rev Chil Cardiol, Libro resúmenes* 2009; 38:299-300.
13. FERRARIO C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; 47: 515-521.
14. OCARANZA M, MOYA J, PINTO M, ESCUDEROS N, VALENZUELA F, VARAS M, et al. Menores niveles tisulares de la enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA-2) y angiotensina-(1-9) están asociados a mayor remodelamiento de la pared aórtica de las ratas hipertensas. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29:69-82.
15. OCARANZA M, PIDDO A, FAÚNDEZ P LAVANDERO S, JALIL, J. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism influences chronic hypertensive response in the rat Goldblatt model. *J. Hypertension* 2002; 20:413-420.
16. OLIVERI C, OCARANZA M, CAMPOS X, LAVANDERO S, JALIL J. Angiotensin I-converting enzyme modulates neutral endopeptidase activity in the rat. *Hypertension* 2001; 38:650-654.
17. OCARANZA M, GODOY I, JALIL J, VARAS M, COLLANTES P, PINTO M, et al. Enalapril attenuates down-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006; 48:572-578
17. OCARANZA M, GODOY I, JALIL J, VARAS M, PATRICIA COLLANTES P PINTO M, et al. Enalapril attenuates down-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006; 48:572-578
18. SALVADÓ M, MARTÍNEZ S, ÁLVARO T, BARBERA M,



- RISA R, et al. Técnicas de desenmascaramiento antigénico en inmunohistoquímica. *Rev Esp Patol* 2001; 34:255-260.
19. LOMBARDI DM, VISWANATHAN M, VIO CP, SAAVEDRA JM, SCHWARTZ SM, JOHNSON RJ. Renal and vascular injury induced by exogenous angiotensin II is AT1 receptor-dependent. *Nephron*. 2001; 87:66-74.
 20. RONDÓN M, LÓPEZ P. La progresión de la enfermedad renal: Una revisión. *Med-ULA* 1999; 53:2-38
 21. NATH KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 1-17.
 22. GONZÁLEZ P. Variación genética y progresión de la insuficiencia renal. *Nefrología* 2003; 23: 36-41.
 23. NICOLIC-PATERSON DJ, ATKINS R. The role of macrophages in glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant* 2001; 16(5): 3-7.
 24. ERWIG LP, KLUTH DC, REES AJ. Macrophage heterogeneity in renal inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1962-1965.
 25. MEZZANO A, AROS C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev. Méd. Chile* 2005; 133(3): 338-348.
 26. MEZZANO A, RUIZ-ORTEGA M, EGIDO J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 635-638.
 27. ALLRED AJ, DIZ DI, FERRARIO CM, CHAPPELL MC. Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 279: F841-850
 28. CLARKE C, FLORES-MUÑOZ M, MCKINNEY CA, MILLIGAN G, NICKLIN SA. Regulation of cardiovascular remodeling by the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Future Cardiol*. 2013; 9(1):23-38
 29. ALI Q, WU Y, HUSSAIN T. Chronic AT2 receptor activation increases renal ACE2 activity, attenuates AT1 receptor function and blood pressure in obese Zucker rats. *Kidney Int* 2013; 84(5):931-939
 30. BADER M. ACE2, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin. *Bader M. Pflugers Arch* 2013; 465(1):79-85.
 31. SCHIEBL IM, CASTROP H. Angiotensin II AT2 receptor activation attenuates AT1 receptor-induced increases in the glomerular filtration of albumin: a multiphoton microscopy study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(8):F1189-f1200.
 32. RATLIFF B, RODEBAUGH J, SEKULIC M, DONG KW, SOLHAUG M. Nitric oxide synthase and renin-angiotensin gene expression and NOS function in the postnatal renal resistance vasculature. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 355-365.



Infarto agudo al miocardio sin lesiones coronarias significativas

Alejandro Fajuri

División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido 6 de enero 2015 / Aceptado 10 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 207-209

El Infarto agudo al miocardio ocurre como consecuencia de una prolongada e irreversible isquemia miocárdica y presupone el cese total o subtotal de la perfusión al área infartada.

Como fuera señalado por Arnett y Roberts en 1976, no había demostraciones de permeabilidad del vaso coronario responsable durante la evolución de un infarto del miocardio, a pesar de algunos casos clínicos publicados en la década de los 60 y 70.¹

¿Cómo podríamos explicar el hallazgo de infartos sin lesiones coronarias sinificativas?

Tres explicaciones son posibles:

1. El infarto es el resultado de un espasmo coronario.
2. La coronariografía falló en detectar la obstrucción coronaria.
3. Se produjo una rápida recanalización o lisis del trombo responsable.

El interesante trabajo de Maldonado et al, presentado en este número de la Revista,² es la primera publicación nacional a gran escala donde se destacan las características clínicas de pacientes con infarto reciente del miocardio sin lesiones coronarias significativas. Para ello se analizaron

los datos del registro GEMI durante 2 años consecutivos incluyendo 3194 pacientes con infarto del miocardio a los que se les efectuó una coronariografía durante la hospitalización. De ellos, 116 (3.6%) no tenían lesiones coronarias significativas. En una serie menor, Cortell et al encuentran un porcentaje mayor de pacientes sin lesiones significativas; sin embargo sólo incluyeron infartos no Q.⁴ La serie de Larsen et al, reporta un porcentaje aún más bajo que Maldonado et al, pero sólo incluyen pacientes con coronarias angiográficamente normales.⁴

Probablemente, estas diferencias se explican por el diagnóstico clínico (tipo de infarto) y por las características de las angiografías (coronarias angiográficamente normales vs coronarias con lesiones no significativas).

Por cierta lógica, la edad de estos pacientes es algo menor y los factores de riesgo coronario menos prevalentes. Estos hallazgos también se encuentran en publicaciones internacionales manifestándose en una aterosclerosis menos avanzada.³⁻⁴

Como también era esperable, estos infartos son de menor tamaño y por ende tienden a comprometer menos la función ventricular, confirmando la hipótesis del beneficio de “la arteria abierta”⁵. Este hecho, sin embargo, no se asoció

Correspondencia:

Dr. Alejandro Fajuri

División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile
afajuri@med.puc.cl



a una menor mortalidad intrahospitalaria en esa serie, pero es posible que si se manifieste en el largo plazo.

En el análisis multivariado aparece el sexo femenino como el principal predictor de infarto sin lesiones coronarias significativas. Este hallazgo se repite en series internacionales; sin embargo, esta información no nos debe inducir a equívocos. Ha sido demostrado en múltiples estudios que los infartos del miocardio en mujeres tienen mayor mortalidad y complicaciones que en el caso de los hombres, aún cuando existen controversias si el sexo es un predictor independiente de este exceso de mortalidad.⁶⁻⁷

De los datos presentados llama poderosamente la atención la mayor incidencia de angor crónico en los pacientes sin lesiones coronarias significativas. Tal como lo señalan los autores, no hay una explicación clara para este hallazgo. Quizás, a modo de especulación, podría plantearse la posibilidad de que corresponda a “angina microvascular” como expresión de enfermedad de la microcirculación.

De la terapia ofrecida a estos pacientes durante la hospitalización, destaca el menor uso de antiagregantes plaquetarios lo que, sin duda, se vió influenciado por los hallazgos angiográficos. Sin embargo, probablemente todos ellos debieran recibir antiagregantes ya que sabemos que ellos juegan un rol en la prevención de reoclusión coronaria⁸⁻⁹

y no podemos asegurar que en algún momento no hayan tenido una oclusión o suboclusión coronaria.

Los B Bloqueadores están universalmente recomendados, salvo contraindicaciones, como una terapia esencial en todos los síndromes coronarios agudos⁸⁻⁹, con la excepción de aquellos asociados al consumo reciente de cocaína y a la llamada “angina variante” o de Prinzmetal. El mero hecho de no encontrarse lesiones coronarias significativas per se no debiera ser un argumento para no utilizarlos, salvo que se haya documentado un fenómeno de espasmo coronario como factor causal del infarto.

Tampoco el subuso de estatinas parece razonable. En todos los infartos, independiente de los hallazgos angiográficos se deben utilizar, no olvidando los efectos pleiotrópicos de estos fármacos.⁸⁻⁹

Las principales indicaciones de los bloqueadores del calcio en el infarto se refieren al manejo de angina recurrente, por lo que su utilización es generalmente limitada. El mayor uso en estos casos, seguramente se fundamentó en la posibilidad de espasmo coronario como factor etiopatogénico. Por último vale la pena señalar que el buen pronóstico de los infartos no asociados a lesiones coronarias significativas no significa no indicar todas las medidas de prevención secundaria recomendadas independientes de los hallazgos angiográficos.



Referencias:

1. ARNETT EN, ROBERTS WC. Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries: An unproven combination. *Circulation* 1976; 53: 395.
2. MALDONADO R, MADARIAGA A, LÓPEZ C, NAZZAL C, PRIETO JC. Caracterización clínica de pacientes con infarto agudo al miocardio sin lesiones coronarias significativas. GEMI 2011-2013. *Rev Chil Cardiol* 2014; 33: 165-172.
3. CORTELL A, SANCHISA J, BODÍA V, NÚÑEZ J, MAINAR L, PELLICER M, et al. Infarto de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales: predictores y pronóstico. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:1260-6.
4. LARSEN AI, GALBRAITH PD, GHALI WA, NORRIS CM, GRAHAM MM, KNUDTSON ML, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005; 95:261-3
5. WHITE HD, CROSS DB, ELLIOTT JM, NORRIS RM, YEE TW. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*.1994; 89: 61-67.
6. VACCARINO V, KRUMHOLZ HM, BERKMAN LF, HORWITZ RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;91:1861-71.
7. MALACRIDA R1, GENONI M, MAGGIONI AP, SPATARO V, PARISH S, PALMER A, et al. A Comparison of the Early Outcome of Acute Myocardial Infarction in Women and Men. *N Engl J Med* 1998; 338:8-14
8. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2013 Vol. 61, No. 4.
9. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes 2014, VOL. 64, NO. 24.



Artículo de revisión

Adherencia al tratamiento antihipertensivo: ¿por qué aún no despegamos, y en qué medida influye en el control de la Presión Arterial?

Tomás Romero

School of Medicine, Department of Cardiology, University of California, San Diego. Institutional Review Board, Sharp Health Care, San Diego, California

Recibido 15 de diciembre de 2014 / Aceptado 7 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 210-214

*"El Señor ha creado medicinas en el mundo y quien es sabio no las rechazará". Eclesiástico 38:4.
"Es fácil obtener mil prescripciones, pero difícil lograr una simple mejoría". Proverbio Chino.*

La hipertensión arterial es el mayor factor de riesgo de morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en Chile y en el resto del mundo y por lo tanto aparece como el factor de riesgo más relevante en el conjunto de enfermedades crónicas no transmisibles¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵. Sin embargo, el control insatisfactorio de la presión arterial (PA) de acuerdo a lo recomendado por las guías clínicas de uso actual (<140/90 mmHg) es un problema persistente en la población hipertensa en todas las regiones del mundo²⁻³⁻⁴⁻⁵. Un factor determinante es la falta de acceso al tratamiento médico, que fluctúa desde el 90% en las regiones más pobres hasta menos del 20% en los países de mayor ingreso²⁻⁴. Pero de aquellos hipertensos que reciben tratamiento no más del 50% logran controlar su PA²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷. Se estima que para el año 2025, si estas tendencias no mejoran, habrán alrededor de 750 millones de hiper-

tenso no controlados en el mundo⁸. En Chile, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2010, la prevalencia de hipertensión era 26.9%, 37.26% recibían tratamiento pero solo 16.9% de la población general de hipertensos tenían una PA controlada (< 140/90 mm/Hg)⁵. Factores determinantes de esta brecha entre el acceso al tratamiento de los hipertensos y el logro de resultados satisfactorios son:

- 1) Falta de adherencia al tratamiento prescrito.²⁻³⁻⁶⁻⁷⁻¹⁰
- 2) Persistencia de estilos de vida y hábitos desfavorables (dieta rica en sodio y en calorías, pobre en frutas y verduras, sedentarismo, obesidad).²⁻³⁻¹¹
- 3) Tratamientos ineficientes ("inercia terapéutica" o falta de ajustes necesarios de dosificación y/o uso de fármacos).¹²

En esta breve revisión nos limitaremos a discutir algunos de los factores relacionados con la adherencia terapéutica y en especial al tratamiento farmacológico antihipertensivo y su impacto en el control de la PA.

Correspondencia:

Dr. Tomás Romero
School of Medicine, Department of Cardiology, University of California, San Diego. Institutional Review Board, Sharp Health Care, San Diego, California
tromero560@aol.com



I. Aspectos generales de la adherencia a la farmacoterapia. De acuerdo a un informe de la Organización Mundial de la Salud la adherencia a la farmacoterapia en general se ha mantenido sin variaciones en los últimos 30 años, oscilando entre el 20-50%, mayor en las enfermedades agudas y menor en las crónicas. Si no ocurren cambios favorables, la proporción de no adherentes a la farmacoterapia irá en aumento con el envejecimiento progresivo de la población y la consiguiente mayor prevalencia de enfermedades crónicas⁹⁻¹³.

II. Factores generalmente relacionados con la baja adherencia.

- 1) Socio-económicos: bajo nivel educacional e ingreso del paciente, costo de los medicamentos.²⁻⁴⁻⁹⁻¹⁰⁻¹⁴⁻¹⁵
- 2) Sistemas de Salud y proveedores: acceso limitado, horarios inapropiados, esperas prolongadas, relación médico paciente insatisfactoria.⁹⁻¹⁰⁻¹⁵
- 3) Dependientes de los pacientes, de sus enfermedades y/o tratamientos: factores emocionales y cognitivos, polifarmacia (múltiples medicamentos y dosificación), falta de síntomas (frecuente en hipertensos y diabéticos), efectos secundarios de los medicamentos, enfermedades crónicas, alcoholismo.⁹⁻¹⁰⁻⁵⁻¹⁶

III. Prevalencia de la Adherencia a la farmacoterapia antihipertensiva:

Existe bastante disparidad en las cifras publicadas en la literatura, dependiendo del tipo de estudios y de los métodos utilizados para medirla. En los ensayos clínicos en que los pacientes son enrolados en forma voluntaria y a quienes habitualmente se les proveen sin costo los medicamentos y son sujetos a un seguimiento riguroso la adherencia suele ser entre el 50-80%, en contraste a los estudios de observación de tratamientos habituales en los que la adherencia no va más allá del 30 al 50%.²⁻⁷⁻¹⁰⁻¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁸

IV. ¿Es la adherencia al tratamiento farmacológico predictor del control de la PA del hipertenso? Aunque la frase frecuentemente citada del Dr. Everett Koop, Surgeon General del Gobierno de los EEUU en la década de los 80, con respecto a la adherencia no necesita un esfuerzo especial de verificación, “drugs don’t work in patients who don’t take them”, que significa “los medicamentos no actúan en quienes no los toman”¹⁰, la información publicada hasta la fecha ha sido con frecuencia contradictoria o contraintuitiva. Numerosos estudios han mostrado la influencia significativa, aunque generalmente pequeña, de la adherencia medicamentosa en relación al efecto antihi-

perensivo, pero muchos otros no han encontrado una clara relación entre ambas¹⁹⁻²⁰⁻¹⁸⁻²¹⁻¹⁵. Si bien parte de estas discrepancias pueden deberse a los diferentes métodos utilizados para evaluar la adherencia que van desde encuestas o cuestionarios llenados por los pacientes, a registro de las prescripciones retiradas en las farmacias, conteo de las pastillas residuales en los envases hasta el monitoreo electrónico de la apertura de los envases, método considerado como el más confiable de todos¹⁸⁻²², algunos estudios han demostrado una concordancia cercana al 75% entre este último método y la adherencia evaluada por cuestionarios llenados por los pacientes²³⁻²⁴. ¿A qué se deben estas discrepancias entre la adherencia observada y el control de la PA? En la regulación de la PA tanto en individuos normales como en hipertensos hay factores determinantes relacionados con la dieta (contenido de Sodio y Potasio), la actividad física, presencia de obesidad, uso problemático de alcohol, que impactan con mayor intensidad en los hipertensos y que pueden minimizar los efectos del régimen medicamentoso. En Chile un estudio reciente ha comunicado falta de asociación entre PA no controlada y no adherencia (OR 1.01, IC 95% 0, 78-1,32) con cifras de control de la PA de 56. 5% y adherencia medicamentosa de 37.3 % en hipertensos seguidos por un año en el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV)²⁵. Este programa del Ministerio de Salud fue iniciado en el año 2002 en los centros de atención primaria con el objetivo de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes más vulnerables (hipertensos y diabéticos) a través de un acceso sin restricciones a programas multidisciplinarios que además del régimen medicamentoso y seguimiento médico periódico proveen recomendaciones enfocadas en los hábitos y estilos de vida desfavorables¹⁴⁻¹⁵. Factores asociados a la predicción de falta de adherencia en los hipertensos seguidos en esta cohorte del PSCV incluyeron bajo nivel educacional y de ingresos económicos, sexo masculino, pobre relación médico-paciente, alto nivel de estrés emocional y depresión¹⁵⁻²⁵ (Tabla 1). Similares programas multidisciplinarios en EEUU han mostrado también resultados muy por encima del promedio de estudios hechos en ese país en el control del hipertenso²⁶⁻²⁷.

V. ¿Qué métodos pueden favorecer una mejor adherencia medicamentosa antihipertensiva en la práctica habitual? En primer lugar, hay que identificar el problema a través de indicadores importantes: falta de respuesta al tratamiento prescrito, frecuentes fallas en acudir a control, no retiro de las prescripciones en la farmacia. Compartir con el paciente la preocupación e interés de ayudarlo. Explicar



en cada control la importancia del tratamiento y adaptar éste en lo posible a la realidad y posibilidades del paciente. No caer en la inercia terapéutica y reforzar en cada visita y oportunidad de contacto la importancia de un estilo de vida y hábitos saludables.

En los últimos 10-15 años se ha utilizado la telefonía celular para enviar mensajes recordatorios a los pacientes insistiendo en el uso de sus medicamentos. La gran mayoría de los estudios publicados han informado resultados favorables en mejorar la adherencia a corto plazo (alrededor de 6 meses) incluyendo un estudio recientemente comunicado en Chile²⁸. Sin embargo, hasta la fecha no existe suficiente información de resultados favorables en hipertensos por períodos más largos²⁹.

Conclusiones

La adherencia farmacológica es un complejo proceso multifacético en el que están envueltos numerosos actores y que representa solo uno de los factores que determinan el control satisfactorio de la PA. Una mejor adherencia y un control satisfactorio de la PA pueden ser alcanzados en gran medida por un proveedor dispuesto a dedicar suficiente tiempo e interés en el manejo integral del hipertenso. Programas multidisciplinarios enfocados en esta diversidad de componentes han publicado resultados superiores de control de la PA en países con diferentes niveles de desarrollo económico como son Chile y los EEUU.

Tabla 1. Análisis multivariado del riesgo de no adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo en 600 pacientes seguidos en el Programa de Salud Cardiovascular, Región Metropolitana, Chile

	Adherente N= 224 n (%)	No Adherente N= 376 n (%)	Odds Ratio No ajustado (IC 95%)	Odds Ratio Modelo 2 Ajustado por todas las variables (IC 95%)
Edad‡	56,1 ± 7,9a‡	54,4 ± 8,3a‡	0,97 (0,96 - 0,98)‡	0,96 (0,94 - 0,98)‡
Sexo masculino	48 (21,2)	112 (29,7)‡	1,48 (1,18 - 1,87)‡	1,67 (1,21 - 2,28)‡
Baja educación (<8 años de educación)	61 (26,9)	127 (34,0)‡	1,29 (1,04 - 1,60)‡	1,75 (1,28 - 2,40)‡
Bajo ingreso familiar (<\$45,000 por persona/mes)	58 (26,0)	157 (41,9)‡	2,20 (1,76 - 2,75)‡	1,83 (1,38 - 2,45)‡
Farmacoterapia antihipertensiva múltiple	125 (55,6)	157 (41,7)‡	0,62 (0,50 - 0,76)‡	0,86 (0,65 - 1,13)
Inadecuada relación médico-paciente	45 (19,9)	119 (31,5)‡	1,85 (1,41 - 2,42)‡	1,68 (1,22 - 2,32)‡
Alto nivel de estrés emocional-depresión	49 (21,9)	118 (31,5)‡	1,75 (1,38 - 2,21)‡	1,92 (1,36 - 2,71)‡
Escaso apoyo social	71 (31,7)	145 (38,5)	1,28 (1,04 - 1,57)	1,10 (0,83 - 1,49)
Diabetes mellitus	85 (37,4)	116 (30,7)	0,83 (0,68 - 1,02)	0,82 (0,62 - 1,10)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	126 (56,6)	225 (59,7)	0,99 (0,81 - 1,21)	1,03 (0,78 - 1,35)
Tabaquismo (fumador actual)	61 (27,4)	98 (26,1)	0,86 (0,67 - 1,10)	0,80 (0,58 - 1,10)
Consumo problemático de alcohol	22 (9,9)	59 (16,0)‡	1,40 (1,04 - 1,89)‡	1,36 (0,87 - 2,13)
‡ p<0.01				

Chacón J, et al. Rev Chil Cardiol. 2014; Libro Resúmenes Congreso: 66.



Referencias:

1. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA. Estadísticas Vitales. Anuario 2012. Santiago de Chile, Septiembre 2012.
2. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223.
2. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.
3. THE TASK FORCE FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH) AND OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013; 34: 2159–2219.
4. BLOOM DE, CAFIERO ET, JANÉ-LLOPIS E, ABRAHAMS-GESSEL S, BLOOM LR, FATHIMA S, et al. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
5. MINISTRY OF HEALTH (Ministerio de Salud, MINSAL), National Health Survey, Chile. Santiago, 2009-2010; 1.
6. PICKERING TG. Why are we doing so badly with the control of hypertension? Poor compliance is only part of the story. *J Clin Hypertens* 2001, 3:179-82.
7. CHOBANIAN AV. The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:878-88.
8. FRANCO OH, PEETERS A, BONNEAUX L, DE LAET C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular diseases in men and women life course analysis. *Hypertension* 2005; 46: 280-286
9. SABATE E. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization; 2003.
10. OSTERBERG L, BLASHKE T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97
11. MOZAFFARIAN DI, FAHIMI S, SINGH GM, MICHA R, KHATIBZADEH S, ENGELL RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014; 371: 624-34.
12. PHILLIPS LS, BRANCH WT, COOK CB, DOYLE JP, EL-KEBBI M, GALLINA DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825–834.
13. DUNBAR-JACOB J, ERLÉN JA, SCHLENK EA, RYAN CM, SEREIKI SM, DOSWELL WM. Adherence in chronic disease. *Annu Rev Nursing Res* 2000; 18: 48-90.
14. SANDOVAL D, BRAVO M, KOCH E, GATICA S, AHLERS I, HENRÍQUEZ O, et al. Overcoming barriers in the management of hypertension. The experience of the Cardiovascular Health Program in Chilean Primary Health Care Centers. *Int J Hypertens*. 2012; 2012: 405892.
15. SANDOVAL D, CHACÓN J, MUÑOZ R, ENRIQUEZ O, KOCH E, ROMERO T. Influencia de factores psicosociales en la adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo. Resultados de una cohorte del Programa de Salud Cardiovascular de la Región Metropolitana, Chile. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1245-1252.
16. EZE-NLIAM CM, THOMBS BD, LIMA BB, SMITH CG, ZIEGELSTEIN RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens* 2010; 28:1785-95.
17. MORISKY DE, ANG A, KROUSEL-WOOD M, WARD HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 348–354.



18. SCHROEDER K, FAHEY T, HAY AD, MONTGOMERY A, PETERS T. Relationship between medication adherence and blood pressure in primary care: a prospective study. *J Hum Hypertens*, 2006; doi:10.1038/sj.jhh.1002011.
19. BRAMLEY TJ, GERBINO PP, NIGHTENGALE BS, FRECH-TAMAS F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12:239-45.
20. MAZZAGLIA G, AMBROSIONI E, ALACQUA M, FILIPPI A, SESSA E, IMMORDINO V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120: 1598-1605.
21. CLAXTON AJ, CRAMER J, PIERCE C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *ClinTher* 2001; 23:1296-310.
22. WETZELS GEC, NELEMANS P, SCHOUTEN JS, PRINS MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 1849-1855.
23. CHOO PW, RAND C, INUI TS, LEE ML, CAIN E, CORDEIRO-BREAULT M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Medical Care* 1999; 37: 846-867.
24. GARBER MC, NAU D, ERICKSON SR, AIKENS JE, LAWRENCE JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: A summary of the literature. *Med Care*. 2004; 42: 649-52.
25. CHACON J, SANDOVAL D, MUÑOZ R, ROMERO T. Evaluación del control de la Presión Arterial y adherencia terapéutica en hipertensos seguidos en el Programa de Salud Cardiovascular. Asociación con características clínicas, socioeconómicas y psicosociales. *Rev Chil Cardiol* . 2014; Libro Resúmenes Congreso: 65.
26. MARGOLIS KL, PILLER LB, FORD CF, HENRIQUEZ MA, CUSHMAN WC, EINHORN PT, et al. Blood pressure control in hispanics in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension* 2007; 50: 854-861.
27. JAFFEE MG, LEE GA, YOUNG JD, SIDNEY S, GO AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310:699-705.
28. VARLETA P, AKEL C, ACEVEDO M, SALINAS C, PINO J, GARCÍA A. et al. Impacto de mensajería de texto sobre la adherencia al tratamiento anti hipertensivo. *Rev Chil Cardiol* . 2014; Libro Resúmenes Congreso: 66.
29. VERVLOET M, LINN AJ, VAN WEERT JCM, DE BAAKER D Y, BOUVY ML. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19:696-704.



Dieta DASH y menopausia: Más allá de los beneficios en hipertensión arterial

Giovanna Valentino¹, Rodrigo Tagle², Mónica Acevedo¹.

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

2 Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido 21 de octubre de 2014 / Aceptado 7 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 215-222

Resumen: La disminución en la producción de estrógenos durante la menopausia favorece una disminución en la función endotelial y en la mineralización ósea, además de cambios en la distribución de la grasa corporal. Estos cambios favorecen un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres mayores de 50 años, junto con un aumento en otros factores de riesgo cardiovascular y una disminución de la densidad ósea (DO). La terapia de reemplazo hormonal utilizada en estas mu-

jes para mitigar los cambios descritos, se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar nefrolitiasis. La dieta DASH ha demostrado ser efectiva en reducir la presión arterial y en este trabajo se discuten otros beneficios de esta dieta asociados a otros factores de riesgo, a la DO y en la mantención de la homeostasis urinaria. Por este motivo, se discute si la dieta DASH sería efectivamente beneficiosa en este grupo de mujeres independiente de sus efectos en la presión arterial.

Correspondencia:

Dr. Mónica Acevedo
División de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
macevedo@med.puc.cl



DASH diet and menopause: beyond the benefits on control of blood pressure

Decreased production of estrogens after menopause produces endothelial dysfunction and a decrease in bone mineralization, as well as changes in body fat distribution. These changes favor an increase in the prevalence of hypertension in women older than 50 years old, along with an increase in other cardiovascular risk factors and decreased bone density. Hormone replacement therapy mitigates the changes described above, but it has been

associated with a higher risk of nephrolithiasis. DASH diet has been shown to be effective in reducing blood pressure along with other benefits such as increasing bone density and maintaining urinary homeostasis. Here, we discuss whether DASH diet would actually benefit menopausal women independently of its effects on blood pressure.

Key words: DASH diet, Menopause, Benefits.



Introducción:

La menopausia se asocia a cambios fisiológicos que aumentan el riesgo de diversas patologías que son más evidentes en la adultez mayor. La disminución en la producción de estrógenos altera la función endotelial y la mineralización ósea. Es por ello que luego de los 50 años se observa un aumento en la prevalencia, tanto de hipertensión arterial (HTA) como de osteopenia y osteoporosis, principales problemas de salud que afectan a las mujeres post-menopáusicas¹⁻².

La disminución de las hormonas femeninas conlleva a cambios en la cantidad y distribución de la grasa corporal (principalmente de la grasa visceral), favoreciendo un aumento en la presión arterial (PA), disminución del colesterol HDL, aumento de triglicéridos y resistencia a la insulina, que aumentan el riesgo cardiovascular en este grupo de mujeres³⁻⁴. Existe abundante evidencia de que la dieta es un factor que influye directamente en el perfil de riesgo cardiovascular⁵⁻⁸. Así mismo, el consumo de grasas saturadas, grasas trans, hidratos de carbono refinados, alcohol y sodio, se asocian a un aumento de los factores de riesgo cardiovascular, mientras que el consumo de grasas mono-insaturadas, omega-3, fibra, potasio, calcio y magnesio, se asocian a una disminución de los mismos⁵⁻⁹.

¿Qué es la dieta DASH?

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) consiste en recomendaciones indicadas por la Asociación Americana del Corazón (AHA), que tienen como objetivo disminuir la PA y la prevención de las enfermedades cardiovasculares¹⁰. Estas recomendaciones consisten en un alto consumo de frutas, verduras, legumbres y lácteos descremados, y un bajo consumo de sodio, carnes rojas y productos procesados ricos en azúcares, sal y harinas refinadas. Es similar a la dieta mediterránea, pero se diferencia en que la última también prioriza aumentar el consumo de grasas mono-insaturadas (aceite de oliva y frutos secos), beber vino tinto en forma moderada, y no enfatiza el consumo de lácteos descremados (Tabla 1)⁵⁻⁹.

Los beneficios de la dieta DASH fueron descritos por primera vez por Appel y cols., en 1997, cuando evaluaron 3 dietas con un aporte constante de 3000 mg (130 mEq) de sodio durante 2 meses en normotensos e hipertensos:

a) una dieta control; b) una dieta rica en frutas y verduras y c) una dieta combinada, en la cual se agregaba un alto aporte de lácteos descremados⁵. La dieta rica en frutas y verduras fue calculada para aportar 4700 mg (115 mEq) de potasio y 500 mg (41 mEq) de magnesio, pero aportaba sólo 450 mg de calcio. La última dieta aportó los

Tabla 1 Comparación de la dieta DASH y la dieta mediterránea

	Dieta DASH	Dieta de Mediterránea
Nutrientes		
Calorías (Kcal/día)	1600-1700	1600-1700
Grasas (% Total Kcal)	27%	38%
Saturadas	6%	10%
Monoinsaturadas	13%	22%
Poli-insaturadas	8%	6%
Carbohidratos (% Total Kcal)	55%	45%
Proteínas (% Total Kcal)	18%	17%
Colesterol (mg/día)	150 mg	No especificado
Alcohol (g/día)	<10 g	10 g
Fibra (g/día)	31 g	23 g
Potasio (mg/día)	4700 mg	No especificado
Magnesio (mg/día)	500 mg	No especificado
Calcio (mg/día)	1200 mg	No especificado
Sodio (mg/día)	<3000 mg	No especificado
Porciones de Alimentos por día		
Granos y Cereales *(n°)	5	3
Frutas 100 g (n°)	5	3
Vegetales 100 g (n°)	3	3
Lácteos descremados 200 g (n°)	2.7	1.8
		(sin especificar contenido de grasas)
Lácteos enteros (n°)	0	
Frutos secos 30 g y Legumbres 40 g (n°)	0.5	1
Carnes rojas y embutidos 100 g (n°)	0.4	0
Carne de ave 100 g (n°)	0.5	1.0
Pescado 100 g (n°)	0.4	0.7
		(incluye mariscos)
Grasas y aceites vegetales 20 g (n°)	<2.0	3.0
Aceite de oliva (gramos)	No especifica	>40 gramos
Dulces y azúcar 5 g (n°)	<1	No
Alcohol (n°)	<1**	1**
Tipo	No especifica	Vino tinto

Datos obtenidos y adaptados de Appel y cols. (1997) y Salas-Salvadó y cols. (2008) 5,9

*Porción de granos equivale a 1 rebanada pan molde integral ó ½ taza de arroz, pasta, cereales ó 2 cucharadas de avena.

**Cantidad recomendada para mujeres

mismos nutrientes, pero además 1200 mg de calcio. Este estudio demostró que la dieta rica en frutas y verduras, es decir, alta en magnesio y potasio, disminuía la PA sistólica (PAS) en 2.8 +1.0 mmHg y la diastólica (PAD) en 1.1±0.6 mmHg comparado a la dieta control, mientras que la dieta combinada, disminuía la PAS y PAD en 5.5±0.9 mmHg y 3.0±0.7 mmHg, respectivamente. Por ello, se concluyó que cationes como el magnesio, potasio y calcio jugaban un rol importante en el control de la PA, independiente del sodio. También se reportó que este efecto de la dieta

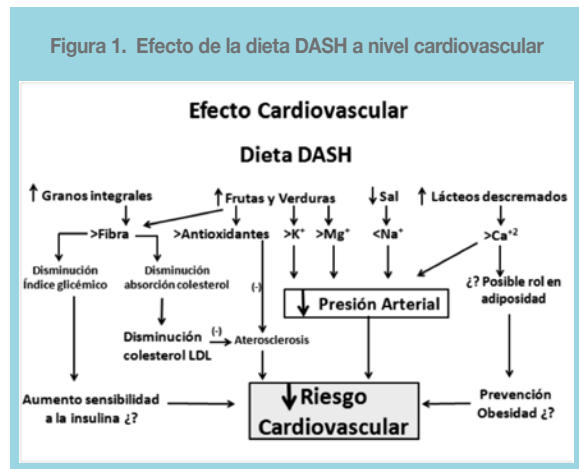


DASH en la PA era mucho mayor en hipertensos que en normotensos, ya que en los primeros la PAS disminuyó en 11.4 ± 2.3 mmHg y la PAD en 5.5 ± 1.4 mmHg⁵. Estos mismos resultados han sido confirmados por diversas investigaciones posteriores¹¹⁻¹².

Se ha sugerido que la dieta DASH tiene también otros efectos beneficiosos, además de los cardiovasculares⁵⁻⁸, como en el metabolismo óseo y en la homeostasis urinaria¹³⁻¹⁸. Por esta razón, esta dieta ha generado interés clínico en mujeres pre y post-menopáusicas, con o sin HTA.

Otros efectos de la dieta DASH a nivel cardiovascular.

La dieta DASH disminuye el aporte de hidratos de carbono refinados con el fin de aumentar el consumo de alimentos que incrementan el aporte de potasio y fibra dietética (frutas, verduras y granos integrales). Además, disminuye el aporte de grasas totales y saturadas. Por lo tanto, la dieta DASH tendría un efecto favorable en el perfil lipídico y tolerancia a la glucosa, lo cual reduciría la prevalencia de síndrome metabólico (SM) en las mujeres post-menopáusicas. Esto es relevante, ya que según la última Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de SM en las mujeres chilenas aumenta desde 21% a 48% luego de los 45 años, y sigue aumentando hasta 51% luego de los 65 años². (Figura 1).



Azadbakht y cols., reportaron que una dieta con una restricción de 500 calorías, favorecía una pérdida del 17% del peso corporal en 6 meses en mujeres con sobrepeso y SM, lo cual favorecía la reducción de triglicéridos y PA comparada a una dieta control, reduciendo la prevalencia de SM en 15%. Sin embargo, cuando esta dieta siguió los patrones de la dieta DASH, los triglicéridos disminuyeron en forma similar, pero la reducción de peso y PA fue aún mayor, reduciéndose también la glicemia y aumentando el HDL, lo que disminuyó la prevalencia de SM en 35%⁷.

Estos resultados contrastan con otros estudios que han reportado que la dieta DASH por sí sola, es decir, sin restricción calórica, no tendría efectos en el HDL y glicemia¹⁹⁻²⁰. Esto significa que los efectos de la dieta DASH sobre el SM estarían asociados, principalmente, a la mayor reducción de la PA y que, para observar mayores cambios se requeriría que sea combinada con pérdida de peso.

La dieta DASH también ha demostrado ser favorable en reducir factores inflamatorios y de coagulación (proteína C-reactiva y Fibrinógeno) en pacientes con diabetes. Estos beneficios fueron asociados al aporte de antioxidantes y fibras, dado por el elevado consumo de frutas y verduras⁶. Además, ha demostrado reducir el colesterol total y LDL, lo que reduce el riesgo cardiovascular estimado a 10 años²⁰⁻²². Estudios epidemiológicos han determinado que las mujeres en el quintil más alto de consumo de alimentos acorde a la dieta DASH, tenían un riesgo 24% a 33% menor de evento coronario y 18% menor de presentar un evento cerebrovascular⁸⁻²³. En forma similar, un meta-análisis de seis estudios observacionales, determinó que la dieta DASH podría disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en 20%²¹.

Dieta DASH y reducción de peso

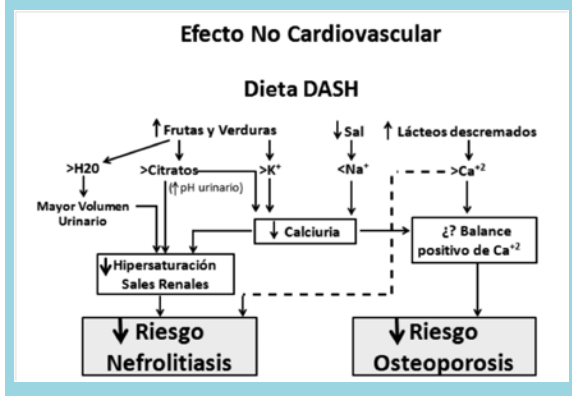
Existen pocas investigaciones que asocien la dieta DASH en forma aislada a la reducción de peso. En algunos estudios la disminución de peso fue mayor durante la dieta DASH comparada a una dieta control isocalórica⁵⁻⁷. Esto podría estar relacionado al mayor consumo de calcio y menor densidad energética de la dieta DASH.

Las guías americanas del tratamiento de la obesidad destacan que, independiente de la dieta, la restricción calórica sería lo más importante para reducir el peso²⁴. Diversos estudios, sin embargo, han asociado una mayor pérdida de peso y grasa troncal en dietas con restricción calórica y mayor aporte de calcio, además de una asociación inversa entre el consumo de lácteos y el índice de masa corporal (IMC)²⁵⁻²⁸. Zemel y cols., reportaron en obesos, que la pérdida de peso fue 170% mayor luego de 24 semanas con una dieta hipocalórica con alto aporte de calcio. Además, la pérdida de grasa troncal fue 34% del peso total perdido comparado a sólo 21% en la dieta control²⁶.

Se ha determinado que un consumo de calcio de 20 mg por gramo de proteína tendría un efecto protector del sobrepeso en mujeres de edad media²⁵. Esto equivaldría a 1275 mg de calcio para una dieta occidental de 1700 kcal. Se ha sugerido que un consumo bajo de calcio aumenta el nivel circulante de hormona paratiroidea y vitamina D, las cuales han demostrado aumentar el nivel de calcio citosó-



Figura 2. Efecto de la dieta DASH a nivel no cardiovascular



lico en adipocitos in vitro, cambiando el metabolismo de lipólisis a lipogénesis²⁵⁻³¹.

A pesar de estos reportes, el efecto del calcio aportado por la dieta en el control del peso de la mujer luego de la menopausia es controversial. Un estudio epidemiológico destacó que el sedentarismo y, en menor proporción, la ingesta calórica, estaban asociados al aumento de peso en la post-menopausia, pero que la ingesta de calcio no se asociaba a éste²⁹. La ingesta de calcio promedio en ese grupo de mujeres era aproximadamente de 1000 mg, lo cual sería bajo según lo planteado anteriormente. Otro estudio en post-menopáusicas, demostró que la suplementación de calcio y vitamina D en aquellas con un consumo de calcio inferior a 1200 mg al día, disminuía en 11% el riesgo de aumentar de peso³⁰.

En resumen, la dieta DASH podría ser favorable, tanto en el control del peso, como en la regulación de depósitos de tejido graso debido a su alto aporte de calcio (1200 mg/día). El aporte de calcio, al parecer jugaría un rol en la regulación de la lipogénesis. La dieta DASH, además, favorece la ingesta de alimentos con baja densidad energética, por lo que manteniendo un volumen dietario aumentado, el aporte energético total sería más bajo.

Efectos de la dieta DASH a nivel óseo

Uno de los cambios más importantes en mujeres post-menopáusicas es la disminución de la densidad ósea (DO) y el aumento del riesgo de padecer osteoporosis y fracturas, poniendo en peligro la auto-valencia. Se ha planteado que una leve acidosis metabólica, dentro de los límites fisiológicos de pH sanguíneo, favorecería la reabsorción ósea a largo plazo. El alto consumo de proteína animal presente en la dieta occidental conlleva a una mayor carga ácida, y el consumo elevado de sodio también se asocia a un incremento en la calciuria¹⁵. En el último tiempo, diversas

investigaciones han estudiado un posible efecto beneficioso de la dieta DASH sobre el metabolismo óseo, ya que además de aumentar el consumo de calcio, esta dieta reduce su excreción renal. Esto se debe a que el aumento en el aporte de potasio y citratos presente en frutas y verduras, junto con la disminución del sodio, favorecería la reabsorción de calcio en los túbulos renales, el cual sería un posible mecanismo protector de la DO¹⁴⁻¹⁵⁻³²⁻³⁴.

Sin embargo, la literatura con respecto a los efectos de la dieta DASH sobre el metabolismo óseo, aún es controversial. Por un lado se ha reportado una disminución de marcadores de reabsorción ósea luego de 30 días con dieta DASH¹³. Por el otro, Nowson y cols., demostraron que a pesar de que la acidez renal potencial de la dieta DASH en post-menopáusicas se asociaba a cambios en marcadores de reabsorción ósea, las diferencias entre 2 dietas con diferente acidez renal potencial, no fueron significativas luego de 14 semanas³⁴. Una limitación importante de ambos estudios, es que el tiempo de intervención fue muy corto para observar cambios importantes. Otro estudio reportó que la suplementación de citrato de potasio o el aumentar el consumo de frutas y verduras a 300 gramos diarios durante 2 años, tampoco prevenía la reabsorción ósea³². Este estudio no aportó más de 860 mg de calcio diario, lo cual sería equivalente al 72% de la recomendación actual para mujeres post-menopáusicas³⁵. Si a esto se le suma que se aportó al menos 2200 mg de sodio al día, estas dietas serían favorecedoras de la reabsorción ósea según Devine y cols¹⁵.

En contraste, un estudio prospectivo de Jehle y cols., determinó que la DO de mujeres menopáusicas con osteopenia mejoraba luego de un año de ser suplementadas con citrato de potasio, calcio y vitamina D, en comparación con un grupo que recibió cloruro de potasio, calcio y vitamina D, las cuales presentaron reducción en su DO¹⁴. Es importante destacar que el grupo de mujeres estudiadas presentaba menor DO que las del estudio descrito en el párrafo anterior³² (DO espina lumbar: 1.04 v/s 1.19). Otro estudio en mujeres con una DO aún menor (DO espina lumbar=0.86), confirmó un efecto negativo del sodio sobre la DO, luego de 2 años, cuando la ingesta era de al menos 3000 mg (130 meq de sodio). Esta situación era contrarrestada cuando la ingesta de calcio superaba los 1700 mg diarios¹⁵. Ambos estudios sugieren, que las mujeres con menor DO serían más susceptibles a tener un balance de calcio negativo cuando la dieta es favorecedora de la calciuria (carga ácida y rica en sodio), especialmente si el consumo de calcio en la dieta es insuficiente. Los autores concluyen que la reabsorción ósea en mujeres menopáusicas se previene cuando



la ingesta de sodio es menor a 2000 mg/día y la ingesta de calcio es superior a 1000 mg/día¹⁵, es decir, con aportes similares a los observados en la dieta DASH y acorde a las recomendaciones internacionales³⁵.

Ningún estudio realizado en mujeres sanas ha logrado demostrar que la acidosis metabólica dentro de límites fisiológicos y la ingesta de sodio normal generen un balance de calcio negativo a pesar de aumentar la calciuria³²⁻³⁴⁻³⁶. Esto se debe, probablemente, a que los mecanismos que aumentan la calciuria, también aumentarían la absorción de calcio a nivel intestinal, manteniendo así el balance de calcio estable, sin afectar la DO. Por lo tanto, si la ingesta de calcio es adecuada, el balance de calcio se mantendría estable, independiente de la presencia de una "acidosis fisiológica" o un aumento en la ingesta de sodio¹⁵. Así se ha confirmado también con respecto al potasio, el cual a pesar de disminuir la calciuria también disminuye la absorción intestinal³³⁻³⁴. Inclusive, cuando el consumo de calcio es insuficiente, un alto consumo de potasio tendería a producir un balance negativo de calcio; es decir, el balance en la dieta es fundamental³³.

En resumen, la literatura existente demuestra que la acidez, el sodio y el potasio no tendrían un efecto significativo en el balance de calcio o metabolismo óseo en mujeres sanas, especialmente si la ingesta de calcio es adecuada. La dieta DASH al ser rica en calcio, sería un factor protector de la reabsorción ósea, tanto en mujeres pre como post-menopáusicas. Aún no queda claro, sin embargo, si la combinación de una dieta alcalina, rica en potasio e hiposódica, es decir semejante a la dieta DASH, tendría un beneficio extra sobre la DO de mujeres con osteoporosis, independiente del aporte de calcio.

Efectos de la dieta DASH en la homeostasis urinaria

A pesar de que la suplementación de calcio y vitamina D es ampliamente utilizada en las mujeres luego de la menopausia, no se ha demostrado que aumente el riesgo de nefrolitiasis¹⁷. La terapia de reemplazo hormonal, sin embargo, se ha asociado a un aumento de 20% en la incidencia de nefrolitiasis en post-menopáusicas sanas³⁷. Como se describió previamente, la composición de la dieta tiene un efecto en el intercambio de iones en los túbulos renales, y podría contribuir a prevenir la nefrolitiasis.

Se ha reportado que aquellas personas con historia de cálculos renales tienen mayor incidencia de HTA³⁸. Parte

de este efecto estaría ligado a la dieta, la cual, si es alta en sodio, baja en potasio y baja en citratos, aumentaría la excreción de calcio y la hipersaturación de sales¹⁶⁻³⁹, y aumentaría posteriormente el riesgo de padecer HTA. Un aumento en la ingesta de sodio en 104 mEq (6 gramos de sal) aumenta la calciuria en 4 mg³⁸. En el estudio Women's Health Initiative esto quedó en evidencia: en las mujeres pertenecientes al quintil más alto de consumo de sodio, se observó una incidencia de nefrolitiasis 61% mayor que aquellas con menor ingesta de sodio¹⁷. La dieta DASH, al ser baja en sodio y alta en calcio, potasio y citratos, podría disminuir el riesgo de nefrolitiasis¹⁶⁻¹⁸.

Es importante destacar que el aumento en el consumo de frutas y verduras de la dieta DASH aumenta la excreción urinaria de oxalatos, los cuales favorecen la formación de oxalato de calcio. Un estudio reciente, sin embargo, demostró que la dieta DASH es mucho más efectiva que una dieta restringida en oxalatos para prevenir los cálculos renales¹⁸. Esto se debería a que la dieta DASH favorecería un pH más alcalino en la orina (debido a la mayor ingesta de citratos) y aumentaría el volumen urinario en ~30%, lo cual disminuiría significativamente la hipersaturación de calcio y ácido úrico¹⁶⁻¹⁸⁻³⁹. Además, la dieta DASH se caracteriza por un aporte elevado de calcio, el cual se ha asociado en forma inversa a la incidencia de nefrolitiasis¹⁷. Así, la dieta DASH, a pesar de su aporte elevado en oxalatos, disminuiría la incidencia de nefrolitiasis.

Conclusión

La dieta DASH ha demostrado ser efectiva en la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Además, la literatura reciente, ha reportado un efecto beneficioso de la dieta DASH en la prevención de nefrolitiasis. Existen, sin embargo, otros posibles beneficios que están siendo investigados, como por ejemplo, su impacto en la DO. Aunque aún es un tema de controversia, es importante seguir investigando sobre ésta y otros tipos de dieta, que puedan favorecer la salud global en la mujer. Cabe destacar que la dieta DASH es una intervención recomendable en todas las mujeres, pre y post-menopáusicas, tanto en el ámbito de prevención primaria como de prevención secundaria. Finalmente, la dieta DASH constituye la dieta emblemática de las recomendaciones dietéticas de la Asociación Americana del Corazón en la prevención de la enfermedad cardiovascular¹⁰.



Referencias:

1. RODRIGUEZ P JAVC, GONZALO; TRINCADO M, PATRICIO. Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la posmenopausia: Estudio en 555 mujeres en Chile. *Rev Med Chile* 2007; 135: 6.
2. Ministerio de Salud de Chile. Informe Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Santiago, 2010. Tomo V, Resultados: Presión Arterial; 20. Síndrome Metabólico; 291. <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/>
3. LOVEJOY JC, CHAMPAGNE CM, DE JONGE L, XIE H, SMITH SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 949-58.
4. KANNEL WB, HJORTLAND MC, MCNAMARA PM, GORDON T. Menopause and Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
5. APPEL LJ, MOORE TJ, OBARZANEK E, VOLLMER WM, SVETKEY LP, SACKS FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 1997; 336: 1117-24.
6. AZADBAKHT L, SURKAN PJ, ESMAILZADEH A, WILLETT WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr* 2011; 141: 1083-8.
7. AZADBAKHT L, MIRMIRAN P, ESMAILZADEH A, AZIZI T, AZIZI F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2005; 28: 2823-31.
8. FUNG TT, CHIUVE SE, MCCULLOUGH ML, REXRODE KM, LOGROSCINO G, HU FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008; 168(7): 713-20.
9. SALAS-SALVADO J, FERNANDEZ-BALLART J, ROS E, MARTINEZ-GONZALEZ MA, FITO M, ESTRUCH R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2449-58.
10. LICHTENSTEIN AH, APPEL LJ, BRANDS M, CARNETHON M, DANIELS S, FRANCH HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 114: 82-96.
11. AL-SOLAIMAN Y, JESRI A, MOUNTFORD WK, LACKLAND DT, ZHAO Y, EGAN BM. DASH lowers blood pressure in obese hypertensives beyond potassium, magnesium and fibre. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 237-46.
12. BAZZANO LA, GREEN T, HARRISON TN, REYNOLDS K. Dietary approaches to prevent hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 694-702.
13. LIN PH, GINTY F, APPEL LJ, AICKIN M, BOHANNON A, GARNERO P, et al. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr* 2003; 133: 3130-6.
14. JEHL S, ZANETTI A, MUSER J, HULTER HN, KRAPP R. Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3213-22.
15. DEVINE A, CRIDDLE RA, DICK IM, KERR DA, PRINCE RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 740-5.
16. TAYLOR EN, FUNG TT, CURHAN GC. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2253-9.
17. SORENSEN MD, KAHN AJ, REINER AP, TSENG TY, SHIKANY JM, WALLACE RB, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *J Urol* 2012; 187: 1645-9.
18. NOORI N, HONARKAR E, GOLDFARB DS, KALANTAR-ZADEH K, TAHERI M, SHAKHSSALIM N, et al. Urinary Lithogenic Risk Profile in Recurrent Stone Formers With Hyperoxaluria: A Randomized Controlled Trial Comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-Style and Low-Oxalate Diets. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 456-63.
19. BLUMENTHAL JA, BABYAK MA, SHERWOOD A, CRAIGHHEAD L, LIN PH, JOHNSON J, et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension*. 2010; 55: 1199-205.
20. OBARZANEK E, SACKS FM, VOLLMER WM, BRAY GA, MILLER ER, 3RD, LIN PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop



- Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 80-9.
21. SALEHI-ABARGOUEI A, MAGHSOUDI Z, SHIRANI F, AZADBAKHT L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013; 29: 611-8.
 22. CHEN ST, MARUTHUR NM, APPEL LJ. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 484-9.
 23. FITZGERALD KC, CHIUVE SE, BURING JE, RIDKER PM, GLYNN RJ. Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 189-98.
 24. JENSEN MD, RYAN DH, APOVIAN CM, LORIA CM, ARD JD, MILLEN BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2013.
 25. DAVIES KM, HEANEY RP, RECKER RR, LAPPE JM, BARGER-LUX MJ, RAFFERTY K, et al. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4635-8.
 26. ZEMEL MB, THOMPSON W, MILSTEAD A, MORRIS K, CAMPBELL P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; 12: 582-90.
 27. MIRMIRAN P, ESMAILZADEH A, AZIZI F. Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 115-21.
 28. VARENNA M, BINELLI L, CASARI S, ZUCCHI F, SINIGAGLIA L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 639-44.
 29. MACDONALD HM, NEW SA, CAMPBELL MK, REID DM. Longitudinal changes in weight in perimenopausal and early postmenopausal women: effects of dietary energy intake, energy expenditure, dietary calcium intake and hormone replacement therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 669-76.
 30. CAAN B, NEUHOUSER M, ARAGAKI A, LEWIS CB, JACKSON R, LEBOFF MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007; 167: 893-902.
 31. ZEMEL MB, SHI H, GREER B, DIRIENZO D, ZEMEL PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132-8.
 32. MACDONALD HM, BLACK AJ, AUCOTT L, DUTHIE G, DUTHIE S, SANDISON R, et al. Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 465-74.
 33. RAFFERTY K, DAVIES KM, HEANEY RP. Potassium intake and the calcium economy. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 99-106.
 34. NOWSON CA, PATCHETT A, WATTANAPENPAIBOON N. The effects of a low-sodium base-producing diet including red meat compared with a high-carbohydrate, low-fat diet on bone turnover markers in women aged 45-75 years. *Br J Nutr* 2009; 102: 1161-70.
 35. ROSS AC, MANSON JE, ABRAMS SA, ALOIA JF, BRANNON PM, CLINTON SK, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 524-7.
 36. CARBONE LD, BUSH AJ, BARROW KD, KANG AH. The relationship of sodium intake to calcium and sodium excretion and bone mineral density of the hip in postmenopausal African-American and Caucasian women. *J Bone Miner Res* 2003; 21: 415-20.
 37. MAALOUF NM, SATO AH, WELCH BJ, HOWARD BV, COCHRANE BB, SAKHAE K, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1678-85.
 38. OBLIGADO SH, GOLDFARB DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 257-64.
 39. TAYLOR EN, STAMPFER MJ, MOUNT DB, CURHAN GC. DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2315-22.



Insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia de Steinert

Jiménez M, Besa S, Fajuri A.

Recibido 15 de noviembre de 2014 / Aceptado 8 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 223-227

Resumen: Se presenta el caso de un hombre de 51 años, portador de Distrofia de Steinert, que desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia respi-

ratoria. Se describe el tipo de compromiso cardíaco y la evolución del paciente y se discute la prevalencia de insuficiencia cardíaca en estos pacientes.

Correspondencia:
Alejandro Fajuri
afajuri@med.puc.cl



Congestive Heart Failure due to Steinert's Muscular Dystrophy. Case report

A 51 year old male with Steinert's muscular dystrophy is admitted for congestive heart failure, along with his chronic respiratory insufficiency. Presenting findings, treatment and clinical course are described. The preva-

lence of heart failure in Steinert's dystrophy is discussed.

Keywords: Muscular dystrophy, Steinert's, Heart Failure



Introducción:

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) o enfermedad de Steinert es la distrofia más frecuente en el adulto, con una prevalencia estimada de 1 en 8000.¹ Se caracteriza por ser un síndrome genético autosómico dominante, con una presentación cada vez más severa y precoz en generaciones sucesivas. Es una enfermedad que produce compromiso multisistémico, incluyendo miotonía, defectos en la conducción cardíaca, catarata ocular, compromiso neurológico y endocrino, entre otros.

Se debe a una repetición anormal del trinucleótido citosina-timina-guanina (CTG) del gen de la protein-quinasa DMPK en el cromosoma 19. A mayor número de repeticiones, mayor severidad de la enfermedad.²

En un 80% de los casos se observa compromiso cardíaco, que se manifiesta principalmente como alteraciones de la conducción. El compromiso de la contractilidad miocárdica es menos frecuente y la falla cardíaca sólo se ve en etapas avanzadas de la enfermedad³⁻⁴. En el caso descrito a continuación la insuficiencia cardíaca fue, junto a la insuficiencia respiratoria, la forma de presentación.

Caso Clínico

Hombre de 51 años con antecedentes de Distrofia Miotónica tipo I o de Steinert, insuficiencia cardíaca con capacidad funcional III/IV (NYHA), insuficiencia respiratoria crónica secundaria a hipoventilación alveolar (usuario de BI-PAP nocturno) y trastorno de deglución severo con indicación de gastrostomía, la que fue rechazada por el paciente. Refiere historia de múltiples hospitalizaciones por cuadros de insuficiencia respiratoria aguda, con componente infeccioso, requiriendo ventilación mecánica invasiva (VMI) prolongada y traqueostomía en varias oportunidades.

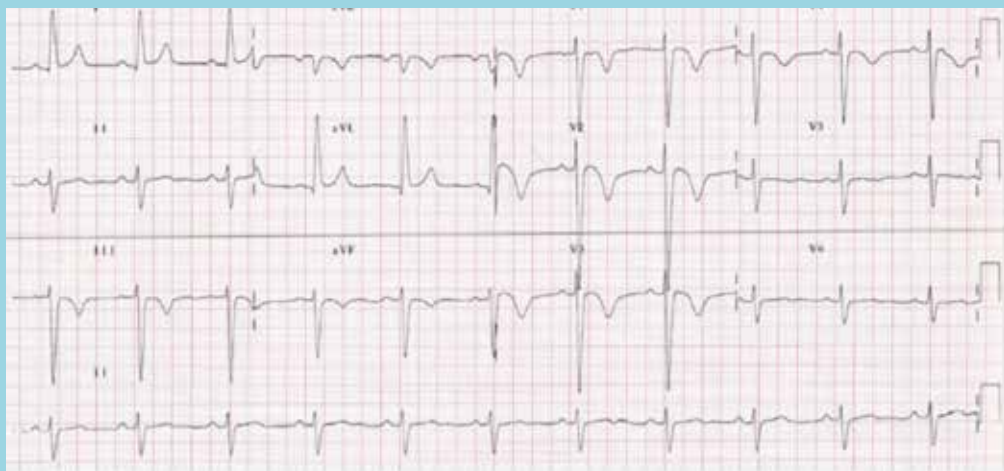
Figura 1.
Radiografía de tórax A-P portátil. Se aprecia velamiento del tercio inferior de ambos hemitórax e infiltrado intersticial. Silueta cardíaca dentro de límites normales.



Figura 3.
Ecocardiograma. Visión de eje largo paraesternal.



Figura 2. Electrocardiograma. Destaca hemibloqueo izquierdo anterior con acentuadas alteraciones de la repolarización ventricular.





Ocho días previos al ingreso presenta caída con contusión cefálica, evolucionando con compromiso cuali-cuantitativo de conciencia. Posteriormente, se agrega dolor torácico retroesternal, tos y dificultad respiratoria, por lo que acude al servicio de urgencias de nuestro hospital.

Ingresó en malas condiciones generales, soporoso, cianótico, desaturando hasta 78%, mal perfundido y deshidratado. Requirió intubación por mala mecánica ventilatoria, hidratación endovenosa y drogas vasoactivas (inicialmente, levophed, y al ingreso a UCI, dobutamina). Al examen físico destacó una temperatura de 36 °C, frecuencia cardíaca de 75 lpm, presión arterial de 88/64 mmHg, saturación de O₂ 92% con una FiO₂ de 70% y frecuencia respiratoria de 20 rpm, con murmullo pulmonar disminuido bilateralmente, abundantes estertores en ambos campos pulmonares y edema importante en extremidades inferiores, sin soplos ni ruidos agregados al examen cardíaco. La radiografía de tórax portátil al ingreso (Fig. 1) evidenció infiltrado intersticial bilateral y velamiento en el tercio inferior de ambos hemitórax, con silueta cardíaca de tamaño normal. El electrocardiograma (Fig. 2) reveló un hemibloqueo izquierdo anterior y alteraciones de la repolarización cardíaca no evolutivas, con troponinas que resultaron levemente elevadas, pero que no progresaron en la medición seriada. El holter de arritmias mostró un ritmo sinusal, extrasístoles supra ventriculares escasos y extrasistolia ventricular polifocal aislada. El ecocardiograma (Fig. 3) mostró hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, con hipoquinesia difusa y movimiento anómalo del septum, compromiso moderado de función sistólica global con fracción de eyección 40%, dilatación leve de aurícula izquierda, ventrículo derecho dilatado con función sistólica global disminuida, hipertensión pulmonar con presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) 50 mmHg y presión venosa central (PVC) elevada con vena cava inferior dilatada de 26 mm, sin colapso inspiratorio. Se manejó con drogas vasoactivas (DVA), terapia depletiva con diuréticos y antibioterapia por sospecha de neumonía aspirativa en el contexto de su trastorno de deglución, con buena respues-

ta, logrando suspenderse DVA y ser extubado a los 11 días, para ser dado de alta, posteriormente.

Discusión

El compromiso cardíaco en los pacientes con DM1 se produce principalmente por fibrosis intersticial, hipertrofia de miocitos e infiltración grasa del tejido.⁴ Estos cambios histopatológicos son los responsables de que una de las principales causas de morbimortalidad sean las alteraciones cardíacas. Lo más frecuente de observar en el curso de esta enfermedad son alteraciones de la conducción de lenta progresión, pudiendo afectarse cualquier parte del sistema de conducción, lo que lleva a PR largo, QRS ancho, bloqueos AV, bloqueos de rama, y también arritmias, tanto supraventriculares como ventriculares, siendo estas últimas potencialmente letales. Si bien puede detectarse alteraciones estructurales y disfunción miocárdica subclínica en un gran número de estos pacientes, es infrecuente (aproximadamente un 2% de los casos) que se presenten con insuficiencia cardíaca clínicamente evidente.⁶⁻⁸

El paciente ingresó por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda sobre crónica con clínica e imágenes compatibles con una insuficiencia cardíaca descompensada. En el ECG se observó un hemibloqueo izquierdo anterior con acentuadas alteraciones de la repolarización ventricular. Estas no fueron evolutivas y no se asociaron a alza enzimática. El ecocardiograma reveló alteraciones compatibles con una miocardiopatía secundaria a la DM1 avanzada (disfunción sistólica y diastólica). Aproximadamente un 20% de las muertes en la DM1 son debidas a causas cardiovasculares, siendo la segunda causa de muerte después de las causas respiratorias. Al mismo tiempo, se ha reportado un 2-30% de muertes súbitas, dependiendo de la serie publicada.⁹ Debido a esto, es necesario detectar precozmente en ellos alteraciones cardiológicas, evaluar la función ventricular y estratificar el riesgo de muerte súbita con el objeto de realizar prevención primaria de esta condición.



Referencias:

1. MEOLA G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol.* 2013;32:154-65.
2. TSILFIDIS C, MACKENZIE A, METTLER G, BARCELÓ J, KORNELUK RG. Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet* 1992;1:192-5.
3. NIGRO G, PAPA AA, POLITANO L. The heart and cardiac pacing in Steinert disease. *Acta Myol.* 2012;31: 110-6.
4. Cabrera Bueno F1, Jiménez-Navarro MF, Ruiz-Ruiz MJ, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Bailón I, de Teresa E. Insuficiencia cardíaca como manifestación cardiológica inicial de la distrofia miotónica de Steinert. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:917-9.
5. PHILLIPS MF, HARPER PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res.* 1997;33:13-22.
6. PELARGONIO G, DELLO RUSSO A, SANNA T, DE MARTINO G, BELLOCCI F. Myotonic Dystrophy and the heart. *Heart.* 2002;88:665-70.
7. BHAKTA D1, LOWE MR, GROH WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J.* 2004;147:224-7.
8. DI CORI A1, BONGIORNI MG, ZUCHELLI G, SOLDATI E, FALORNI M, SEGRETI L, et al. Early left ventricular structural myocardial alterations and their relationship with functional and electrical properties of the heart in myotonic dystrophy type I. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1173-9.
9. MATHIEU J, ALLARD P, POTVIN L, PRÉVOST C, BÉGIN P. A 10 year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-62.



Traslado aéreo con balón de contrapulsación aórtico de paciente con ruptura del septum interventricular post infarto al miocardio

Javier Labbé¹, Manuel Quiroz², Nicolás Drolett.¹

Servicio de cirugía cardiovascular de Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar. Unidad de cirugía cardíaca del Hospital Regional de Antofagasta.

¹ Cirujano Cardiovascular. Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Regional de Antofagasta Dr. Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

² Residente de Cirugía. Hospital Clínico San Borja, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

Recibido 8 de septiembre de 2014 / Aceptado 11 de enero 2015

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 228-233

Introducción: El balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC) puede utilizarse como soporte circulatorio en pacientes cuyo tratamiento definitivo no está en el hospital de ingreso y es necesario hacer un traslado pensando en el mejor resultado final para el paciente. No existen reportes nacionales de este tipo de traslado. Presentación del caso: Paciente mujer de 62 años con múltiples antecedentes mórbidos fue trasladada desde Tocopilla al Hospital Regional de Antofagasta (HRA), consultando por cuadro de disnea progresiva y dolor en hemiabdomen superior de 72 horas de evolución. Se planteó un síndrome coronario agudo y se solicitó coronariografía que reveló una estenosis de la arteria descendente anterior en su 1/3 medio en un 80%. Se realizó una angioplastia con Stent DES. Al llegar a UCI destaca

soplo pansistólico en foco mitral solicitándose ecocardiograma Doppler Color que mostró una comunicación interventricular (CIV) (Figura 1). Se instaló un balón de contrapulsación intra aórtico (Figura 2) y se planificó el traslado aéreo al Hospital Gustavo Fricke (HGF) que se efectuó sin incidentes (Figura 3). Tres días después se cerró la CIV manteniendo el balón de contrapulsación intra aórtico. Un ecocardiograma de control mostró una CIV residual de 0,7 mm y la evolución clínica posterior fue satisfactoria. Al 13er día post operación se constató una infección de la herida operatoria. Se trató con antibióticoterapia y aseo quirúrgico en 4 oportunidades, evolucionando satisfactoriamente. Se trasladó de regreso al Hospital de Antofagasta sin complicaciones y finalmente se dio de alta.

Correspondencia:
Dr. Nicolás Drolett
n.drolett.sanfco@gmail.com



Air transfer with an aortic balloon counterpulsation of a patient with interventricular septal rupture after myocardial infarction

Introduction: Intra-aortic balloon counterpulsation (IABC) has been used for many years. IABC serves as circulatory support in patients where definitive care is not in the admission hospital. There are not reports of air transport with IABC in our national reality. Case report: A 62 year old patient with multiple morbid history was derived from Tocopilla to Antofagasta's Regional Hospital (ARH), she consulted for progressive dyspnea and abdominal pain 72 hours ago. We diagnosed acute coronary syndrome and the coronariography informs coronary stenosis of the anterior descending artery in the middle third about 80%. Angioplasty with stent is performed. The patient arrived to UCI, in the physical examination stands mitral pansystolic murmur. Color doppler echocardiography was requested: highlight interventricular communication (IVC). Counterpulsation balloon is positioned and we

planned the air transport to Gustavo Fricke Hospital (HGF). Transfer HRA-HGF was performed uneventfully with stable patient. 3 days after, IVC is closed and maintains IABC. Control echocardiography reports 0.7 mm residual IVC with satisfactory clinical course. At the 13th post-surgical day, the wound becomes infected and she is treated with antibiotic therapy and surgical toilet in 4 opportunities to evolve successfully. The HGF-HRA transfer is done without complications, his recuperation is satisfactory and she is discharged from the ARH. Discussion: There is evidence that the air transfers with BIAC are safe, always considering factors such as the expansion of gases and electronic failures.

Keys words: Intra-Aortic Balloon Pumping, Thoracic Surgery, Patient Transfer.



Introducción

La ruptura del septum interventricular es una complicación poco frecuente del infarto agudo al miocardio (IAM)¹ que se presenta en el 1% de los IAM asociado a una mortalidad del 90% en los dos primeros meses sin tratamiento quirúrgico². El manejo de esta complicación se inicia con tratamiento médico y dispositivos de asistencia circulatoria siendo el tratamiento definitivo la cirugía³.

Uno de los dispositivos de asistencia circulatoria más usados hoy en día es el balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC). Su uso va desde la estabilización hemodinámica de un paciente con IAM o shock cardiogénico, hasta el apoyo en la cirugía cardíaca de un paciente de alto riesgo⁴. No obstante, su posicionamiento no está exento de complicaciones, que van desde la falla mecánica al daño vascular⁵.

El BIAC puede servir como soporte circulatorio en pacientes donde su tratamiento definitivo no está disponible en el hospital de ingreso y es necesario hacer un traslado interhospitalario⁶. Sin embargo, estas transferencias entre recintos hospitalarios son operaciones de alto riesgo, teniéndose poca evidencia sobre la viabilidad y seguridad de transporte aéreo de pacientes con BIAC⁷. Además, en Chile algunas empresas de transporte aéreo no trasladan pacientes con BIAC, exigiendo el destete de éste antes del viaje.

No se encuentran reportes sobre traslados aéreos con BAIC en la literatura nacional; Es por eso que presentamos el caso de una paciente que cursó con un CIV post infarto que se trasladó por vía aérea desde el Hospital de Antofagasta al Hospital Gustavo Fricke (HGF), en la ciudad de Viña del Mar, asistida por BAIC.

Caso clínico

Una mujer de 62 años con antecedentes de Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia y tabaquismo crónico activo, fue trasladada desde Tocopilla al servicio de urgencia del Hospital Regional de Antofagasta (HRA), consultando por cuadro de disnea progresiva y dolor en hemiabdomen superior de 72 horas de evolución. Inicialmente se manejó como insuficiencia cardíaca (IC) hasta que un electrocardiograma evidenció necrosis de pared anterior, con elevación de enzimas cardíacas. Se planteó un síndrome coronario agudo y se efectuó una coronariografía que reveló estenosis de 80% en el tercio medio de la arteria descendente anterior (ADA) sin lesiones de otras arterias.

Se realizó una angioplastia con Stent medicado DES de 2,25mm, X 12mm, previa dilatación con balón, obtenien-

do un flujo final TIMI 3.

Ingresada a la Unidad Coronaria se constató un soplo pansistólico en foco mitral, grado III/VI, extremidades distales frías, edema y pulsos débiles, simétricos.

Se utilizó antiagregación plaquetaria dual y apoyo con noradrenalina según tolerancia. Un ecocardiograma 2D doppler color reveló akinesia en región distal del setum y apical con una comunicación interventricular (CIV) de 17mm, con flujo de izquierda a derecha (gradiente de 48 mmHg). Cursó con shock cardiogénico y, ese mismo día se posicionó un balón de contrapulsación en la sala de hemodinamia. Posteriormente, la paciente se fue trasladada al Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, sin presentar complicaciones.

La paciente llegó estable, con una fracción de eyección de 70%. Tres días después se interviene para cerrar la CIV, lo que se efectuó sin inconvenientes. Una ecocardiografía de control mostró una CIV residual de 0,7 mm, pero su evolución clínica fue satisfactoria. Al 13er día post quirúrgico se constató infección de la herida operatoria. Se trató con vancomicina y se realizó un aseo quirúrgico con VAC al 1er, 4to, 7mo y 11avo día después iniciada la terapia. En el

Figura 1. Ecocardiograma evidenciando comunicación interventricular.

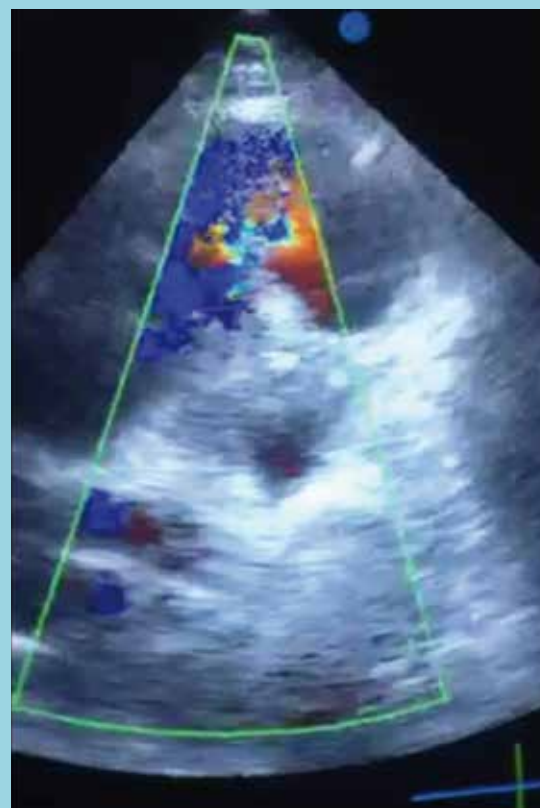




Figura 2. Balón intraaórtico de contrapulsación bien posicionado debajo de arteria subclavia izquierda.



Figura 3. Avión ambulancia con paciente en su interior.



último aseo quirúrgico se procede al cierre esternal completo. La evolución posterior fue satisfactoria. El traslado de retorno a Antofagasta se realizó sin complicaciones en avión ambulancia. La paciente fue finalmente dada de alta en buenas condiciones.

Discusión

En un inicio, el traslado de cardiopatas complicados se ha efectuado en avión o helicóptero y en general se ha limitado a pacientes estables. No obstante, debido a los avances en medicina, son más los pacientes inestables quienes deben transferirse en busca de diagnóstico o tratamiento en centros hospitalarios mejor preparados⁸.

En casos como el de nuestra paciente, se inicia el proceso terapéutico con manejo médico y asistencia circulatoria. De gran utilidad es el BIAC, que mejora la perfusión miocárdica, disminuyendo la demanda de oxígeno por parte de éste⁴. A pesar de las recomendaciones de las distintas sociedades de cardiología respecto al uso de BIAC, en los resultados de IABP-SHOCK II, se concluye que el BIAC no tiene significancia en la mortalidad de pacientes con shock cardiogénico sometidos a revascularización percutánea, por lo que todavía persiste el debate de en qué situaciones sería útil el BIAC⁹. Respecto al estudio de Thiele y

cols. (2012), no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin BIAC, y tampoco este dispositivo reduciría la mortalidad de pacientes con shock cardiogénico post IAM en comparación con tratamientos actuales¹⁰. El uso de BIAC como apoyo al transporte desde hospitales rurales a centros hospitalarios más avanzados aéreo ha sido validado en publicaciones internacionales¹¹. A principios de los 70 se describen los primeros transportes con BIAC que se han asociado a un aumento de la supervivencia de un 10% a un 40% en pacientes con shock post IAM. Luego, en los 80 empezaron los primeros transportes aéreos de pacientes asistidos por BIAC en helicópteros o aviones¹¹. Dentro de las complicaciones descritas en la literatura destacan desconexiones en tubos o conexiones electrónicas y complicaciones con el CO₂⁸. La expansión de los gases a grandes alturas también es importante. En el artículo de Mertlich y cols. (1992) se describió cambios de volúmenes que iban del 25% al 62% dependiendo del modelo del balón, pudiendo producirse diferentes complicaciones. Por ello, se recomienda regular el volumen cada 1000 pies con el fin de mantenerlo constante¹². En nuestra experiencia fue necesario realizar una reducción del volumen del BIAC a 1/3 por la variación de presiones durante el vuelo. Bersef y cols. (2012), reportaron el traslado de 38



pacientes con BIAC: 37 se realizaron sin complicaciones, La reparación del CIV se realiza con cirugía o con dispositivos percutáneos llevando a una reducción de la mortalidad desde 90% a 16%¹³. La reparación quirúrgica de emergencia se debe tener presente en pacientes hemodinámicamente estables y con función normal del ventrículo izquierdo³. Al tener estable al paciente, el momento en el que debe realizarse la cirugía reparadora no está del todo claro. Existen múltiples estudios que concluyen que la reparación temprana del defecto disminuye la mortalidad y la aparición de complicaciones, por lo que es la conducta preferida en la actualidad¹⁴⁻¹⁵. En nuestra paciente el cierre del defecto se realizó 2 semana post IAM, sin embargo, la reparación tardía puede tener algunas ventajas al permitir la remoción de bordes del orificio que se encuentren en un estado friable y dejar solo los bordes firmes lo que minimiza las dehiscencias de sutura³. En la serie de Oguz y cols., (2009) los peores resultados post cirugía se encontraron en pacientes que no lograron recuperar estados hemodiná-

micos¹⁶. Por lo tanto, recomiendan la cirugía después de las 2 semanas post infarto exceptuando a los pacientes con shock donde la cirugía es necesaria de inmediato.

La ausencia de unidades de cardiocirugía en el norte de Chile le da vital importancia a este tema. Hace un año todos los pacientes con indicación de cirugía debían ser trasladados a Viña del Mar al Hospital Gustavo Fricke¹⁷ siendo este el recinto público de referencia para el traslado de pacientes cardiológicos desde Arica hasta Valparaíso¹⁸. Actualmente, el HRA cuenta con una unidad de cirugía cardiovascular, pero en el caso que reportamos, su tratamiento definitivo no era posible a nivel local.

En conclusión, el éxito en el traslado y tratamiento del presente caso estimula la conducta seguida, cuya efectividad deberá confirmarse con nuevos traslados interhospitalarios. Ello puede tener especial repercusión en la macro zona norte donde no todas las ciudades cuentan con unidad de cirugía cardiovascular y las derivaciones a otros centros son frecuentes¹⁸.

Referencias:

- 1.- RHYDWEN G R, CHARMAN S, SCHIFIELD PM. Influence of thrombolytic therapy on the patterns of ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 408-412
- 2.- RUIGÓMEZA A, JIMÉNEZB J, AYZAD M, SORIA J. Double complicación postinfarto agudo de miocardio: rotura del septo interventricular e insuficiencia mitral aguda. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:129-32.
- 3.- RODRIGUEZ W, PREINFACK G, ARAUZ J. Ruptura del septum ventricular post infarto agudo del miocardio. *Rev. costarric. cardiol*. 2003; 5: 39-43.
- 4.-LAUGA A, PEREL C, D'ORTENCIO A. Balón de contrapulsación intraaórtico. *Rev Insuf Cardíaca* 2008; 4:184-195.
- 5.- BOGLIOLI LR, TAFF ML. Death during percutaneous insertion of an intraaortic balloon pump. *J Forensic Sci* 1999; 44: 425-7.
- 6.-BERSET A, ALBRECHT R, UMMENHOFER W, ERNE J, ZUERCHER M. Air transfer of patients with intra-aortic balloon pump support. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13552.
- 7.-FARTO E ABREU P, THOMAS B, LOUREIRO J, ROQUETTE J, FERREIRA R. Transferência de Doentes Críticos para Cirurgia Cardíaca Urgente após Colocação de Balão In-



- tra-Aórtico. Rev Port Cardiol 2002; 21:1115-1123
- 8.- VIDAL E, HALABIA A, CHURCHILL M, SOHRAB L. Air Medical Transport of Cardiac Patients. CHEST 2003; 124:1937-1945.
- 9.- RAPOSEIRAS S, ABU E, GARCIA J, GONZALEZ J. La carga de enfermedad atribuible a los principales factores de riesgo en los países de Europa occidental: el reto de controlar los factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2013;66:586-597.
- 10.- THIELE H, ZEYMER U, NEUMANN F, FERENC M, OLBRICH H, HAUSLEITER J. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. N Engl J Med 2012;367:1287-96.
- 11.- BENNETT JB, HILL JG, LONG WB 3RD, BRUHN PS, HAUN MM, PARSONS JA. Interhospital transport of the patient on extracorporeal cardiopulmonary support. Ann Thorac Surg 1994; 57:107-111.
- 12.- MERTLICH G, QUALL S, BORGMEIER P, ET AL. Effect of increased intra-aortic balloon pressure on catheter volume: relationship to changing altitudes. Crit Care Med 1992; 20:297-303.
- 13.- BARKER TA, RAMNARINE IR, WOO EB, GRAYSON AD, AU J, FABRI BM, et al. Repair of post-infarct ventricular septal defect with or without coronary artery bypass grafting in the northwest of England: a 5-year multi-institutional experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24: 940-6.
- 14.- LEMERY R, SMITH HC, GIULIANI ER, GERSH BJ. Prognosis in Rupture of the Ventricular Septum after Acute Myocardial infarction and Role of Early Surgical intervention. Am J Cardiol 1992; 70:147-151.
- 15.- DAVID TE, DALE L, SUN Z. Postinfarction Ventricular Septal Rupture: Repair by Endocardial Patch with infarct Exclusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1315-1322.
- 16.- COSKUN K, POPOV A, HINZ J, SCHMITTO J, BOKHORST K, STICH K, KOERFER R. Experiences with surgical treatment of ventricle septal defect as a post infarction complication. Journal of Cardiothoracic Surgery 2009, 4:1-5.
- 17.- SERVICIO DE SALUD ANTOFAGASTA. Balance positivo primer año de cirugías cardíacas en Antofagasta. Red Salud [online] 2013. Disponible en: <http://ssa.redsalud.gob.cl/?p=1559> [consultado el 07-06-2013].
- 18.- MINSAL. Historia Hospital Gustavo Fricke. Biblioteca Ministerio de Salud [online] 2011. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2011/09/Historia-Hospital-Gustavo-Fricke.pdf> [consultado el 07-06-2013].



Fe de erratas

I. En el trabajo presentado durante el pasado Congreso de Cardiología 2014, llamado “Activación de componentes de la vía de señalización RhoA/Rho kinasa en leucocitos de pacientes con insuficiencia cardíaca bajo tratamiento”, y publicado en las pags. 29 y 30 del Libro de Resúmenes, faltó constatar la siguiente información:

1) *Autores e institución a la que pertenecen. Debe decir:*

Jackeline Moya, Luigi Gabrielli, Paul Mac Nab, Pablo Castro, Samuel Córdova, Iván Godoy, Víctor Rossel1, Luis Farías, Lorena García2, Ivonne Padilla, María Paz Ocaranza, Jorge E Jalil.

P. Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina, División de Enfermedades Cardiovasculares, Laboratorio de Cardiología Molecular; Hospital del Salvador, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Cardiología¹; Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.²

2) *Financiamiento: FONDECYT 1121060*

II. En la Revista de Resúmenes relativa al Congreso 2014, fue publicado el trabajo “Cambios agudos en la función auricular derecha post uso de Iloprost inhalatorio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar: estudio con técnicas de deformación de imagen”, en que se omitió a uno de los autores.

Debe decir:

Andrés Kanacri, Luigi Gabrielli, Julián Vega, Rodrigo Saavedra, Sebastián Herrera, Pablo Castro, Pablo Sepúlveda.

Hospital Clínico P. Universidad Católica de Chile.

DOBLE PROTECCIÓN con PRADAXA® reduce significativamente los 2 eventos más devastadores para su paciente¹⁻³



+



DOSIS
FIJA²

SIN
MONITOREO²

NIVEL DE
INTERACCIONES
BAJO²

RÁPIDO
INICIO DE
ACCIÓN²



www.sudamerica.pradaxa.com

Referencias: 1. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. 2. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-6. 3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962.

Pradaxa®
dabigatrán etexilato
Protección Probada

Calendario Actividades

SOCHICAR 2015

ABRIL
24 y 25

**CURSO PREVENCIÓN
CARDIOVASCULAR**

Hotel Intercontinental, Santiago

MAYO
14 al 16

CURSO ECOCARDIOGRAFÍA

Hotel Sheraton, Santiago

JULIO
30 y 31

CURSO ANUAL DE POST GRADO

Hotel Intercontinental, Santiago

SEPTIEMBRE
25 y 26

CURSO ARRITMIAS

Hotel Intercontinental, Santiago

OCTUBRE
01 al 03

JORNADAS HEMODINAMIA

DICIEMBRE
04 al 07

**CONGRESO INTERAMERICANO
DE CARDIOLOGÍA**

Hotel Sheraton, Santiago



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





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, sustituya al séptimo autor por "et al". Respecto de la puntuación en la lista de autores, no use puntos tras las iniciales; use comas para separar a los autores entre sí. Al indicar el volumen de la revista sólo se anota el número (numeración árabe). La paginación irá precedida por dos puntos; el volumen por punto y coma. Ejemplo:
1. STEELE A, GONZALEZ O, PEREZ R, MALUENDA I, RUBILAR D, ROJAS E, et al. Experiencia nacional en cardiopatía hipertensiva. Rev Chil Cardiol. 1982; 112: 118-125.

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

Tablas y Figuras

Las tablas deben presentarse en páginas separadas, numerarse en cifras árabes llevando el título en la parte superior. Use 11/2 espacio entre las filas. Las columnas deben ser separadas por espacios, sin tabulación; no use líneas divisorias entre las columnas. No use abreviaturas en las tablas, o explíquelas. Las figuras o fotografías deben venir anexadas en un Power Point o en el mismo word del artículo original y deben tener entre 300 y 600 píxeles/dpi, en formato jpg o gif. En una página aparte envíe las leyendas para las figuras, designándolas claramente según el orden en que se mencionan en el texto. Es altamente recomendable el uso de Microsoft Word con tamaño de letra de 12 pt para el texto y Power Point o Excel para las figuras y Tablas. Las ilustraciones a color deberán ser financiada por los autores.

Casos Clínicos

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

Cartas al Editor y otros

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

Guía de exigencia para los manuscritos y responsabilidad de autoría

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



Guía de exigencias para los manuscritos

(Extractadas de las "instrucciones a los autores")

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

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

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax _____ Correo electrónico _____

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



Identificación de la responsabilidad de autoría

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

TITULO DEL MANUSCRITO:

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

Declaración de Conflicto de Intereses:

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

Una vez ingresado los datos que ahí se solicitan, dicho documento debe ser enviado al correo electrónico de la Rev Chil Cardiol junto al manuscrito que será presentado para publicación. Los editores analizarán la declaración y publicarán la información que sea relevante.

