



# Revista Chilena de Cardiología

## INVESTIGACIONES CLÍNICAS

---

- Veas N, et al. Adenosina y Flujo Coronario.
- Kanacri A, et al. Iloprost y función cardíaca en Hipertensión Pulmonar.
- Vargas C, et al. HDL, un predictor de Fibrilación Auricular post cirugía coronaria.
- Veas N, et al. Telemonitorización post angioplastía coronaria ambulatoria.

## INVESTIGACIÓN BÁSICA

---

- Moya J, et al. Efecto anti-hipertensivo de Angiotensina (1-9).

## CASO CLÍNICO

---

- Matamala C, et al. Hematoma intramural de arteria coronaria.

## MÉTODOS

---

- Nieto E, et al. Determinación de INR: ¿cuestión de Tromboplastinas?.

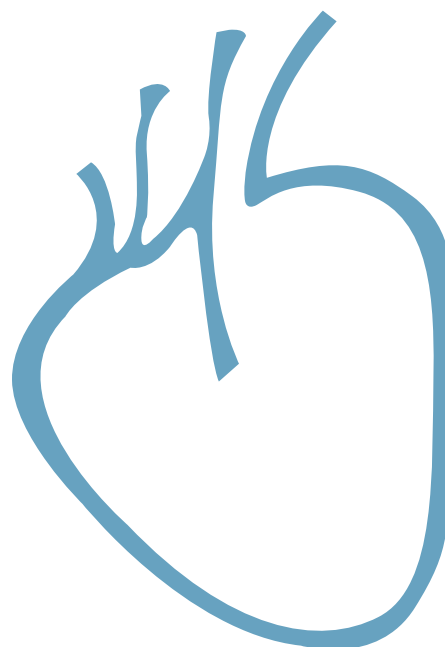
## ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

- Valdebenito M, et al. Tomografía por Coherencia Óptica Intracoronaria.



Sociedad Chilena de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular







## Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

### **Presidente**

Dr. Alejandro Martínez Sepúlveda

### **Vicepresidente**

Dr. Alejandro Dapelo Aste

### **Past Presidente**

Dra. Ivonne Aramburú Muñoz

### **Tesorero:**

Dr. Pablo Sepúlveda Varela

### **Secretaria:**

Dra. Flor Fernández Sanhueza

### **Directores 2014 -2015**

Dra. Flor Fernández Sanhueza  
Dr. Christian Karmelic Serrano  
Dr. Pablo Sepúlveda Varela  
Dra. Lida Toro Rosas  
Dra. Pamela Rojo Sánchez

### **Directores 2015- 2016**

Dr. Ernesto Chaigneau Carmona  
Dr. Carlos Fernández Cabalin  
Dr. Claudio Parra Rocha  
Dr. Gonzalo Urcelay Montesinos  
Dr. Francisco Valdés Echenique

### **Filiales Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**

**Filial Concepción:** Dr. Alejandro Dapelo Aste (Concepción)

**Filial V Región:** Dr. Andrés Vera Peralta

**Filial Sur:** Dr. Fernando Lanas Zanetti (Temuco)

### **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](mailto:revista.cardiologia@sochicar.cl), respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos serán sometidos a arbitraje de expertos previamente a su publicación. La revista se reserva el derecho de rechazar o hacer correcciones de forma a los textos enviados. Esta revista puede leerse también en formato digital ingresando a [www.sochicar.cl](http://www.sochicar.cl) y [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl).

Producción Gráfica: taller700 / [patriciouribeb@taller700.cl](mailto:patriciouribeb@taller700.cl) / Impresión: QuadGraphics



# Índice

## Editorial

- *Dr. Eduardo Guarda Salazar: In memoriam* 90

## Investigación Clínica

- *Adenosina intracoronaria durante la angioplastía primaria para la preservación del flujo coronario.* 93

*Nicolás Veas, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.*

- *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.* 100

*Andrés Kanacri, Luigi Gabrielli, Julián Vega, Rodrigo Saavedra, Samuel Córdova, Pablo Sepúlveda, Pablo Castro.*

- *Bajos niveles de colesterol HDL es un predictor de mortalidad y de fibrilación auricular postoperatoria posterior a la cirugía de revascularización miocárdica.* 106

*César Vargas, Diego Vargas, Víctor Neira, Rodrigo Binder, Christian Backhouse, Braulio Bobadilla, Andrés Díaz, Rodrigo Miranda, Benjamín Stockins, Fernando Lanas.*

- *Angioplastía coronaria ambulatoria seguida de telemonitoreo post alta en pacientes estables* 113

*Nicolás Veas, Osvaldo Pérez, Manuel Méndez, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Alejandro Martínez.*

## Investigación básica

- *El efecto anti-hipertensivo de Angiotensina-(1-9) es mediado por aumento temprano de la diuresis y natriuresis.* 120

*Jackeline Moya, Ulises Novoa, Nicolás Escudero, Víctor Barrientos, Mario Chiong, Sergio Lavandero, Luis Michea, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.*



---

## Caso clínico

- ***Paro cardiorespiratorio secundario a hematoma coronario intramural en arteria descendente anterior.*** 130  
*Cristian Matamala, Carlos Romero, Jorge Sandoval, Osvaldo Pérez, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez.*

---

## Métodos

- ***Calidad de las Tromboplastinas utilizadas en el Laboratorio Clínico y en los equipos POCT y su impacto en la dosificación de acenocumarol en pacientes con terapia anticoagulante oral.*** 134  
*Elena Nieto, Ángela Roco, Marcelo Moreno, Victoria Carrasco, Angel Geraldo, Betty Rodríguez, Omar Zagmutt, Carlos Gallardo, Jacqueline Peters.*

---

## Artículo de revisión

- ***Tomografía por coherencia óptica intracoronaria. Bases físicas, utilidad clínica e interpretación.*** 140  
*Martín Valdebenito, Nicolás Veas, Manuel Méndez, Christian Dauvergne, Osvaldo Pérez, Dante Lindefjeld, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez R.*



## Summary

### Editorial

- *Dr. Eduardo Guarda Salazar: In Memoriam* 90

### Clinical Research

- *Intracoronary Adenosine during Primary Angioplasty and Coronary Flow preservation* 93  
*Nicolás Veas, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.*
- *Acute changes in Right Atrial function after Iloprost inhalation in patients with Pulmonary Hypertension: a study using image deformation techniques* 100  
*Andrés Kanacri, Luigi Gabrielli, Julián Vega, Rodrigo Saavedra, Samuel Córdova, Pablo Sepúlveda, Pablo Castro.*
- *Low HDL level is a predictor of post operative Atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery* 106  
*César Vargas, Diego Vargas, Víctor Neira, Rodrigo Binder, Christian Backhouse, Braulio Bobadilla, Andrés Díaz, Rodrigo Miranda, Benjamín Stockins, Fernando Lanas.*
- *Safety of ambulatory coronary angioplasty followed by tele-monitoring for 3 days after discharge* 113  
*Nicolás Veas, Osvaldo Pérez, Manuel Méndez, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Alejandro Martínez.*

### Basic research

- *Antihypertensive effect of Angiotensin-(1-9) is mediated by early induced diuresis and natriuresis* 120  
*Jackeline Moya, Ulises Novoa, Nicolás Escudero, Víctor Barrientos, Mario Chiong, Sergio Lavandero, Luis Michea, Jorge Jalil, María Paz Ocaranza.*





---

## Clinical case

---

- ***Cardiac Arrest associated to Intramural Hematoma of the Anterior Descending Coronary Artery*** 130  
*Cristian Matamala, Carlos Romero, Jorge Sandoval, Osvaldo Pérez, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez.*

---

## Methods

---

- ***Types of Thromplastin used for INR determination in patients under chronic oral anticoagulant treatment: discrepancies that may affect the dose of coumarin derivatives needed for treatment safety*** 134  
*Elena Nieto, Ángela Roco, Marcelo Moreno, Victoria Carrasco, Angel Geraldo, Betty Rodríguez, Omar Zagmutt, Carlos Gallardo, Jacqueline Peters.*

---

## Review Article

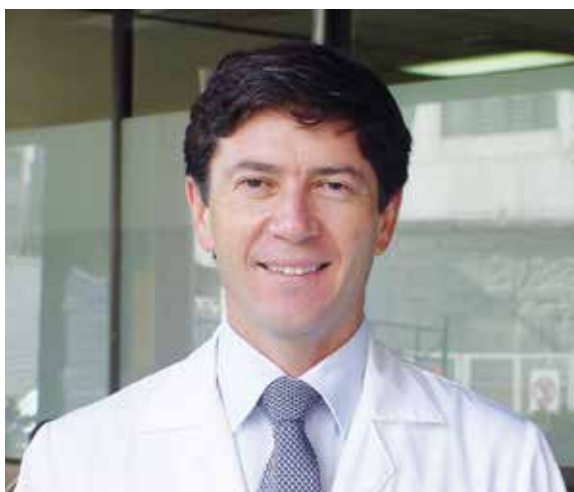
---

- ***Intracoronary Optic Coherence Tomography: physical basis, clinical use and interpretation*** 140  
*Martín Valdebenito, Nicolás Veas, Manuel Méndez, Christian Dauvergne, Osvaldo Pérez, Dante Lindefjeld, Alejandro Martínez, Gonzalo Martínez.*





## In Memoriam: Dr. Eduardo Guarda Salazar



Cuando nos deja una persona que ha sido un académico muy destacado, ha contribuido en forma sobresaliente al desarrollo de una Universidad, ha estado profundamente involucrado con nuestra Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y ha sido un motor del desarrollo de esta Revista, una profunda sensación de pérdida invade a todos los que lo conocimos de cerca. Tal ha sido el caso con el reciente fallecimiento del Dr. Eduardo Guarda Salazar. Particular impresión ha rodeado su partida, motivada por una enfermedad que aparece en forma muy inesperada, misteriosa y muy penosa.

Destaquemos hechos relevantes de su trayectoria. Una formación en la Universidad de Chile, en hospitales que han marcado a muchos médicos universitarios, como la Cáte-

dra de Medicina del Hospital del Salvador, lugar donde se le destacó con el Premio “Dr. Hernán Alessandri” como Residente Destacado. Obtuvo una Beca de la Fundación Gildemeister en Investigación Cardiovascular en el Depto de Enfermedades Cardiovasculares y la Facultad de Ciencias Biológicas de la P. Universidad Católica de Chile. En su beca de Post Doctorado en la Universidad de Missouri-Columbia, donde fue becado del Dr. Karl Weber, un importante colaborador de actividades científicas en Chile, obtuvo un Premio al Investigador Joven de la American Heart Association. En una visita del Dr. Karl Weber al Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, fueron entusiastas sus palabras para referirse a la calidad académica y el potencial de investigación del Dr. Guarda. A su vuelta a Chile contribuyó decisivamente al desarrollo de la investigación en el área del colágeno en diversas patologías cardiovasculares.

Pero fue su relación con Cardiología de la Universidad Católica el centro de la actividad de Eduardo. Allí recibió su formación como cardiólogo, destacando posteriormente en actividades de docencia e investigación. Muchos de nuestros becados se formaron bajo su exigente jefatura. Para ellos, la figura del Dr. Guarda representó la de una persona con mano firme, innovador y apoyador. Su inquietud tecnológica lo llevó rápidamente a involucrarse con la hemodinámica, donde contribuyó al desarrollo de los primeros pasos en imagenología intravascular coronaria. Su capacidad para conducir procesos de desarrollo académico hizo que en 2014 sus colegas en la División de Cardiología expresaran muy mayoritariamente su apoyo para que se



transformara en el Jefe de la División. Diversos proyectos de desarrollo para la Cardiología UC quedaron en bosquejos que su enfermedad truncó.

Su interés por la Escuela de Medicina hizo que sus autoridades buscaran rápidamente contar con su colaboración. Tuvo un importante rol en el manejo de la Escuela como Sub-Director de Pregrado y en las modificaciones al Currículo de la carrera de Medicina. Todo auguraba que allí comenzaba un camino que lo llevaría a responsabilidades más altas en la Facultad, pero al darse cuenta de que ese camino lo alejaría de su inquietud fundamental y, en particular de la práctica de la hemodinamia, lo hicieron volver a sus ámbitos de origen. Seguramente esta decisión, muy respetada por cierto, puede haber sido considerada como un “pérdida” para la administración académica en la Facultad.

El compromiso del Dr. Guarda con la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular fue constante y significativo, al desempeñarse como Director de numerosos Cursos de intra y extra congresos, como Presidente de los Comités de Educación Continua y del Comité Científico, y también como Secretario General del XXXIII Congreso de la Sociedad.

Uno de los proyectos en que Eduardo Guarda puso más empeño fue el desarrollo de ésta, la Revista Chilena de Cardiología. Una impresión compartida por muchos socios y, en ocasiones también por Directorios de la Sociedad, indicaba que la revista no tenía mayor potencialidad para ser una publicación propiamente científica. Muchos llegaron a pensar que su destino no sería otro que un medio de comunicación entre la Sociedad de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y su entorno: un medio comunicacio-

nal de la Sociedad, de actividades de educación continua y para reflejar la actividad de los congresos. Eduardo nunca compartió esta impresión y, con la tenacidad y eficiencia que lo caracterizaban, hizo todo lo posible para mejorar el funcionamiento secretarial y administrativo de la Revista. Emprendió la difícil tarea de motivar a los autores nacionales a publicar en la Revista, recurriendo a la comunicación personal y al apoyo que él y sus colaboradores les ofrecieron. Un hito fue lograr que la Revista fuera incorporada a la base de publicaciones SciElo, cumpliéndose los requisitos de ingreso y aquellos que permiten su permanencia en el tiempo. Una buena tarea para quienes lo sucederán. Es cierto que Eduardo era una persona reservada, con una mirada escrutadora y a quien costaba llegar a conocer. A los que tuvimos esa suerte, sin embargo, se nos develó un hombre extraordinariamente inteligente, creativo y con la capacidad de trabajar firme para el futuro, con rara habilidad para cumplir las exigentes metas que el mismo se imponía. Pero también, como un amigo entrañable. En nuestro recuerdo quedarán muy presentes los duros momentos que enfrentaron sus hijos y su esposa acompañados, afortunadamente, por buenos amigos que compartieron su pena. Para varios de nosotros ha sido revelador que, al tener que atender a algunos pacientes que lo buscaron sin encontrarlo, pudimos apreciar que también en este aspecto, el despertar el afecto de los enfermos, Eduardo mostró notables condiciones humanas. Ellos y nosotros lo echaremos de menos.

**Dr. Gastón Chamorro,**

*Co-editor Revista Chilena de Cardiología.*

**Dr. Alejandro Martínez,**

*Presidente Sociedad Chilena de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular.*





## Adenosina intracoronaria durante la angioplastia primaria para la preservación del flujo coronario

Nicolás Veas, Dante Lindefjeld, José Luis Winter, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Osvaldo Pérez, Eduardo Guarda, Alejandro Martínez.

Laboratorio de Hemodinamia del Hospital Dr. Sótero del Río.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 30 de marzo de 2015 / Aceptado 2 de junio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 93-99

**Introducción:** El uso de adenosina intracoronario durante la angioplastia coronaria ha sido controversial en los últimos años. El beneficio teórico en el flujo epicárdico y microcirculatorio (MC) no se ha demostrado categóricamente en estudios clínicos.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de protección de la MC y del flujo epicárdico al utilizar adenosina intracoronaria durante la AP.

**Métodos:** Estudio clínico randomizado multicéntrico, caso-control con análisis post hoc ciego, en pacientes portadores de SCA con SDST. Un total de 122 pacientes aleatorizados 1:1, se consideró caso (A(+)) aquel que se administró adenosina en dosis de 120 microgramos intracoronario en bolo y luego infusión periférica de 6mg en 33ml de suero fisiológico a pasar en 2-3 minutos. Se evaluaron criterios clínicos, angiográficos y electrocardiográficos de perfusión epicárdica y microvascular. Observadores ciegos evaluaron el conteo de cuadros TIMI (cTFC) y "blush" miocárdico (BM). Se compararon las características clínicas, angiográficas basales y los resultados angiográficos finales entre ambos grupos, usando t-Student, prueba de Mann-Whitney, Chi cuadrado y test exacto de Fisher según correspondiera. En todos los pacientes se evaluó la resolución del SDST con el score de ST. Además, se evaluó las posibles complicaciones por uso de adenosina intracoronaria.

**Resultados:** Entre 2012-2014 se reclutaron 122 pacientes. Al comparar las características basales entre el grupo A(+) vs los A(-) no hubo diferencias significati-

vas en la edad (59±10 años para A(+) vs 58±10 años para A(-), p:0,97), ni en las comorbilidades. Al comparar las características angiográficas basales, no se encontró diferencias en los vasos culpables (ADA 44% en A(+) vs 43% en A(-), p:0,57), en las cargas trombóticas (Alta carga: 69% para A(+) vs 74% para A(-), p:0,53), en el flujo TIMI pre (TIMI 0-1 86% para ambos grupos, p:0,69), cTFC pre (87±23 cuadros en A(+) vs 88±25 cuadros en A(-), p:0,99), Killip de ingreso (Killip I, 86% para A(+) vs 76% para A(-), p:0,11) y fracción de eyección (51±8% para A(+) vs 48±9% para (-), p:0,61). Al evaluar los resultados angiográficos finales encontramos diferencias significativas en el flujo TIMI (TIMI 3 96% para grupo A(+) vs 74% para grupo A(-), p:0,002). No encontramos diferencias significativas en el BM (Blush 3 73% para ambos grupos, p:0,74), el cTFC final (24±11 cuadros en A(+) vs 26±12 cuadros en A(-), p:0,85). Si consideramos cTFC <23 cuadros como éxito angiográfico, tampoco encontramos diferencias significativas (56% para A(+) vs 53% para A(-), p:0,45). Por último tampoco hubo diferencias significativas con la resolución del segmento ST (44% para A(+) vs 58% para A(-), p:0,126).

**Conclusión:** De acuerdo a los resultados obtenidos podemos inferir que la adenosina intracoronaria cumple un rol en la conservación óptima del flujo epicárdico coronario, pero sin influir en la microcirculación. Mayores estudios se requieren para determinar si se traduce en algún beneficio clínico.

### Correspondencia:

Dr. Nicolás Veas Paredes  
Laboratorio de Hemodinamia Hospital Sótero del Río.  
Av Concha y Toro 3459, 4to piso. Laboratorio de Hemodinamia.  
Santiago, Chile. CP 8330024.  
nicoveas@gmail.com



## Intracoronary Adenosine during Primary Angioplasty and Coronary Flow preservation

**Background:** The effect of Intracoronary adenosine for coronary flow preservation during primary PTCA is debatable. Clinical studies have not established a benefit of adenosine administration upon epicardic or microcirculatory flows.

**Aim:** to evaluate micro circulatory flow preservation after administration of intracoronary adenosine during primary PTCA.

**Method:** From 2012 to 2014, 122 patients with ST elevation myocardial infarction randomized to either adenosine or control (2:1) were included in a controlled clinical trial. Adenosine was administered in a 120 mg bolus followed by 6mg solution during 2 to 3 min. Epicardic and micro vascular flows were evaluated through clinical, angiographic, electrocardiographic and reperfusion variables. TIMI (cTFC) and myocardial "blush" were measured by blind observers.

**Results:** Basal characteristics, namely age and co-morbidities were similar between groups. Also, the distribution of coronary vessels involved in MI was

similar with a preponderance of the LAD artery. There was an high proportion of patients with an elevated thrombus load (Adenosine 69%, controls 74%) ; TIMI flow 0-1 was 86% in both groups and TIMI cTFC was not different (adenosine:  $87\pm 23$ , controls  $88\pm 25$ ). Over 75% of patients were Killip I, and the ejection fraction was slightly decreased (adenosine  $51\pm 8\%$ , controls  $48\pm 9\%$ , NS). In contrast, TIMI flow was significantly greater for adenosine (TIMI 3 96% for adenosine and 74% for controls,  $p=0.002$ ). No difference was observed in myocardial blush (B 3 73% in both groups) nor cTFC ( $24\pm 11$  vs.  $26\pm 12$ , respectively). Finally, regression of ST elevation was similar in both groups.

**Conclusion:** Intracoronary adenosine during PTCA in ST elevation MI was associated to a better epicardial but not microvascular flow. Further study is needed to evaluate the eventual clinical benefit of these effects.

**Keywords:** adenosine, intracoronary; ST elevation myocardial infarction; primary angioplasty; coronary flow.



**Introducción:** La microembolización y deterioro de la función microvascular son fenómenos frecuentes en pacientes con infarto agudo al miocardio sometidos a angioplastia coronaria primaria (AP), y esto se asocia a mayor morbi-mortalidad, pese al alto grado de reperfusión en los vasos epicárdicos logrado con la AP. La embolización distal de material trombotico condiciona una menor reperfusión miocárdica, que se asocia a desenlaces negativos a mediano y largo plazo<sup>1,2</sup>.

El uso de coadyuvantes tales como inhibidores IIb-IIIa y antitrombóticos ha demostrado mejorar los eventos clínicos y los dependientes de la microcirculación (MC). En nuestra práctica clínica esto no puede ser llevado a cabo de forma rutinaria por temas de costos en salud pública. La adenosina endógena genera un mejor flujo coronario, por medio de la vasodilatación, hiperemia y disminución de la injuria por reperfusión, pero parece ser insuficiente para demostrar beneficio agudo en la protección microvascular. Además, el uso de adenosina intracoronaria ha sido bastante debatido durante los últimos años. Desmet et al. no demostraron beneficio clínico ni microvascular, como tampoco disminución inmediata del tamaño del infarto como tampoco 4 meses post intervención, medido por resonancia magnética cardíaca<sup>7</sup>. Un estudio reciente sí ha demostrado beneficio de adenosina para mejorar la microcirculación en comparación al uso de nitroprusiato o placebo, sin presentar complicaciones significativas (estudio REOPEN<sup>8</sup>).

El objetivo del presente trabajo es evaluar el beneficio sobre el flujo coronario epicárdico y sobre la MC con el uso de adenosina intracoronaria durante la AP.

## Métodos

### Hipótesis:

- Existen diferencias significativas en la MC con el uso de Adenosina intracoronaria posterior a la AP por IAM c/ SDST.
- La embolización distal y el compromiso del flujo microvascular en sujetos con IAM con SDST sometidos a angioplastia primaria será menor en pacientes en quienes se utiliza Adenosina intracoronaria en comparación con los sujetos controles.

**Objetivo general;** Evaluar el efecto de protección de la microcirculación durante la AP con la administración de Adenosina intracoronaria en comparación con sujetos controles.

**Objetivos específicos:** Comparar entre ambos grupos los resultados de la microcirculación evaluado a través de

conteo de cuadros (TIMI frame count (cTFC)), “blush” miocárdico (BM) y “score” de ST (ST-S).

### Objetivos Secundarios:

- Medición de Flujo TIMI inicial y post AP entre ambos grupos.
- Comparar el porcentaje de casos con cTFC  $\leq 23$  post AP entre ambos grupos (10)
- Evaluar el grado de carga trombotica en cada grupo, con el “Thrombus TIMI score”.
- Determinar el porcentaje de casos que obtienen regresión de  $\geq 50\%$  de ST-S post AP entre ambos grupos.
- Evaluar la seguridad del uso de adenosina intracoronaria en AP.

### Diseño y protocolo:

Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico (Hospital Clínico UC, Hospital Dr. Sótero del Río, Clínica UC San Carlos de Apoquindo), randomizado ciego y prospectivo con análisis post hoc ciego. En pacientes sometidos a AP con el diagnóstico de IAM con SDST con menos de doce horas de evolución se randomizaron en proporción 1:1 (en forma centralizada) a Adenosina 120 microgramos intracoronario en bolo y luego infusión periférica de 2mg en 33ml de suero fisiológico administrada en 2-3 min. vs. solución salina como control. Posterior al procedimiento, especialistas analizaron en forma retrospectiva y ciega las películas y electrocardiogramas evaluando indicadores de reperfusión: Flujo TIMI, cTFC y BM, ST-S.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con IAM con SDST con < 12 horas de evolución: hombres o mujeres con edad entre y 18 y 75 años con indicación de AP: Aceptación de consentimiento informado (o consentimiento de familiares directos): AP efectuada en vaso único, con diámetro >2mm.

**Criterios de exclusión:** shock cardiogénico, trombolisis dentro de las últimas 24 horas, hemorragia intracraneal reciente, hemorragia digestiva reciente o síndrome ulceroso activo, trombosis intrastent, IAM secundario a oclusión de puentes aorto-coronarios o injertos mamarios, riesgo de bradicardia extrema, limitación crónica severa del flujo aéreo.

**Angioplastia primaria:** Se consideró AP al procedimiento realizado en pacientes con angina > 30 minutos y presencia de SDST > 1 mm, en al menos dos derivaciones contiguas. Los pacientes con IAM con SDST, previamente y de acuerdo a las normas vigentes, recibieron aspirina, betabloqueadores, nitroglicerina, heparina o analgésicos





según correspondía en el servicio de urgencia. Durante la intervención, se mantuvo un tiempo de coagulación (ACT) > 300 segundos, y se administró 600 mg de clopidogrel o 180 mg de Ticagrelor según indicación del médico tratante. El uso de inhibidores IIb/IIIa, nitroglicerina, predilatación o postdilatación con balón fue a discreción del operador. Como pre requisito, para administrar la dosis de Adenosina intracoronaria y periférica se requirió tener la arteria coronaria con flujo a distal.

**Cálculo muestral:** En base a nuestro desenlace primario cTFC de  $25 \pm 7$  en AP con uso de clopidogrel, asumiendo una reducción de al menos 20% en el cTFC al usar adenosina, se necesitan 45 pacientes por grupo, y al considerar una pérdida de 10% por diferentes motivos en ambos grupos se planificó incluir 55 pacientes por grupo.

**El análisis estadístico se basó en:** Descripción de las características basales de los pacientes (edad, sexo, comorbilidades, localización del infarto, horas de evolución, flujo TIMI inicial), Análisis del flujo TIMI inicial y post AP entre ambos grupos con la “prueba de  $X^2$  para muestras independientes” para variable de agrupación con  $K \geq 3$  grupos: Comparación del cTFC entre los resultados basales y post AP entre los grupos con el “test t de student para muestras independientes” o la “prueba U Mann – Whitney”, Análisis del grado de BM basal y post AP entre los grupos mediante la “prueba de  $X^2$  para muestras independientes” para variable de agrupación con  $K \geq 3$  grupos y Kruskal Wallis, según corresponda, Evaluación de las diferencias en el grado de regresión del ST-S en cada uno de los grupos con el “test t de student para muestras independientes” ó la “prueba U Mann – Whitney”, Comparación entre ambos grupos del porcentaje de casos que obtuvieron cTFC  $\leq 23$  post angioplastia con la “prueba de  $X^2$  para muestras independientes” o el “test exacto de Fisher”, Determinación del porcentaje de casos que obtienen regresión de  $\geq 50\%$  de ST post AP con la “prueba de  $X^2$  para muestras independientes” ó el “test exacto de Fisher”.

Para los cálculos correspondientes se utilizó el paquete SPSS 15.0 y Excel (MS).

## Resultados

Entre Junio del 2012 y Septiembre del 2014 se reclutaron 122 pacientes que cumplieron los criterios para ser incluidos, y aceptaron participar en el estudio. Los grupos quedaron conformados con 52 pacientes que recibieron Adenosina intracoronaria (A(+)) y 70 pacientes que no la recibieron (A (-)).

**Características clínicas basales:** Al comparar las características basales entre los 2 grupos no encontramos diferencias significativas en la edad, el porcentaje de hombres, la presencia de HTA, diabetes tipo 2, infartos previos, ni en la prevalencia de tabaquismo Solo la dislipidemia fue significativamente más frecuente en el Grupo A(+), (Tabla 1).

Tabla 1: Características basales de los pacientes

	Adenosina (+) (n=52)	Adenosina (-) (n=70)	p
Sexo Masculino n(%)	37 (71%)	52 (74%)	0,43
Edad (años)	58,9 $\pm$ 9,9	58,8 $\pm$ 10,2	0,98
Diabetes n(%)	20 (38,5%)	19 (27,1%)	0,13
Dislipidemia n(%)	27 (51,9%)	16 (22,9%)	0,001
Hipertensión n(%)	34 (65,4%)	41 (58,6%)	0,28
Tabaquismo n(%)	33 (64%)	43 (61%)	0,49
IAM previo n(%)	3 (5,8%)	2 (2,9%)	0,36

Las principales características del IAM fueron comparables en ambos grupos, destacando tiempos de isquemia promedios entre 4.4 y 5.7 horas, FE de VI levemente disminuídas, y un predominio de pacientes en Killip 1. Respecto del vaso culpable, se trató mayoritariamente de la arteria descendente anterior (ADA) entre un cuarto y un tercio de los pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Características del Infarto y vaso culpable en ambos grupos

	Adenosina (+) (n=52)	Adenosina (-) (n=70)	p
T. Isquemia (horas)	5,7 $\pm$ 3,3	4,4 $\pm$ 2,6	0,05
Tiempo carga (min)	45,2 $\pm$ 15,4	47,3 $\pm$ 14,5	0,34
FEVI (%)	51,1 $\pm$ 8,1	48,4 $\pm$ 8,9	0,61
Killip n(%)			0,28
1	45 (86,5%)	53 (76%)	
2	7 (13,5%)	26 (23%)	
3	0 (0%)	1 (1,4%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
Vaso Culpable n(%)			0,56
ADA	23 (44%)	30 (43%)	
Cx	13 (25%)	13 (18%)	
CD	16 (31%)	27 (39%)	

ADA: arteria descendente anterior; Cx: arteria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha.



Respecto del flujo coronario, más del 80% de los pacientes tenían flujo TIMI 0 o 1 y el cTFC fue cercano a 90 en ambos grupos. La carga trombótica fue 4 a 5 en la mayoría de los pacientes. (Tabla 3).

	Adenosina (+) (n=52)	Adenosina (-) (n=70)	p
Flujo TIMIpre (%)			0,23
0	33 (64%)	52 (74%)	
1	12 (23%)	8 (11%)	
2	6 (11%)	6 (9%)	
3	1 (1,9%)	4 (5,7%)	
cTFC pre	87,3± 22,7	88,3 ± 24,9	0,99
Carga Trombótica 4-5 (%)			0,57
	39 (75%)	58 (83%)	

cTFC: conteo de cuadros TIMI

**Procedimiento realizado:** No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto de la aspiración de trombos (aproximadamente 45%), predilatación (aproximadamente 64%), número de Stents utilizados (aproximadamente 1.33 en promedio) y postdilatación (aproximadamente 34%). El fenómeno de No reflow fue muy infrecuente y no significativamente diferente en ambos grupos.

**Evaluación de la microcirculación posterior al procedimiento:** Al evaluar los resultados angiográficos finales encontramos diferencias significativas en el flujo TIMI (TIMI 3 96% para grupo A(+) vs 74% para grupo A(-), p:0,002) (Tabla 4). No encontramos diferencias significativas en el BM (3.7% para ambos grupos), ni en el cTFC final (aproximadamente 25 cuadros). Si consideramos <23 cuadros como éxito angiográficos, tampoco encontramos diferencias significativas en relación al uso de adenosina (Figura 1). Por último, tampoco encontramos diferencias significativas en la resolución del segmento ST (44% para A(+) vs 58% para A(-), p:0,126).

### Discusión:

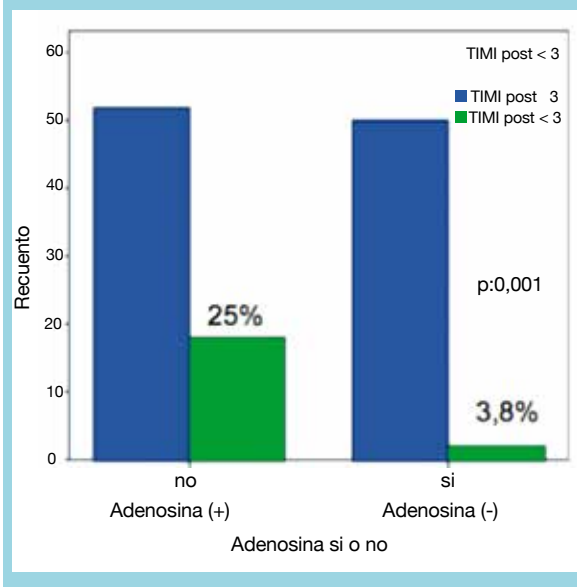
Los resultados de este estudio mostraron que la adenosina intracoronaria mejora el flujo coronario epicárdico obteniéndose flujos TIMI 3 en, aproximadamente, 30% más en los sujetos tratados en comparación con los controles. Sin embargo, medido por diferentes variables, no se demostró

Tabla 4. Efecto sobre el flujo epicárdico post PTCA

	Adenosina (+) (n=52)	Adenosina (-) (n=70)	p
"No Reflow" n(%)	0 (0%)	4 (13%)	0,07
cTFC post n	24,3±10,9	25,9±11,6	0,85
"Blush" Miocárdico			0,74
1	2 (3,8%)	5 (7,1%)	
2	12 (23,1%)	14 (20%)	
3	38 (73,1%)	51 (72,9%)	
Flujo TIMI post			0,002
2	2 (3,8%)	15 (21%)	
3	50 (96,2%)	52 (74)	

cTFC: conteo de cuadros TIMI

Figura 1. Flujo TIMI post angioplastia. Se observa que el grupo A(+) tuvo una proporción significativamente más alta de flujo TIMI 3 comparado con el grupo control



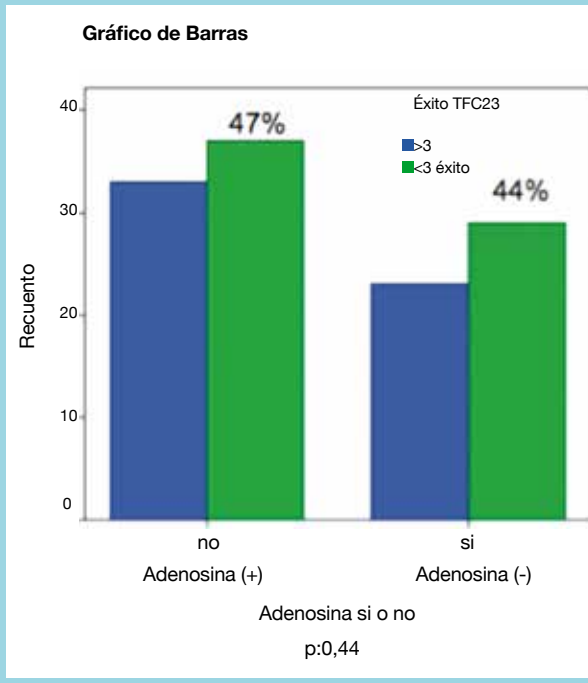
una mejoría de la circulación microvascular, como tampoco del tiempo de resolución del supradesnivel de ST.

El uso de adenosina intracoronario ha sido tema de debate a nivel mundial. Quedó en descrédito por el estudio publicado por Desmet et al., sin embargo, ha generado algunas críticas por las dosis y el mecanismo de infusión de la adenosina<sup>7</sup>. Por otro lado, el estudio REOPEN<sup>8</sup> demostró beneficio sobre la microcirculación disminuyendo el cTFC final de forma significativa en comparación con nitropru-



## Éxito de la Angioplastia

Figura 2: Proporción de pacientes con conteo de cuadros TIMI (cTFC)  $<3$ , considerado como exitoso vs  $>3$  en ambos grupos. Se observa que no hubo efecto significativo de la adenosina



siato y placebo. Los autores enfatizan que para tener resultados positivos se debe administrar la adenosina una vez que se realice tromboaspiración y que la arteria esté permeable a distal. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en lo que respecta a la microcirculación, pero si encontramos diferencias en el flujo epicárdico, siendo mejor para el grupo que se utiliza adenosina.

El beneficio a largo plazo ha sido demostrado en diversos estudios<sup>1</sup>. En teoría, la adenosina mejoraría el flujo coronario mediante vasodilatación, hiperemia y disminución de la injuria por reperfusión, mejorando los flujos TIMI finales. Creemos que para obtener resultados como los nuestros, es importante tener la arteria con flujo a distal. En nuestro estudio aumentamos la dosis de infusión periférica en comparación con el estudio REOPEN, lo que también podría mejorar los resultados sobre el flujo epicárdico.

En nuestro medio, dado las condiciones económicas y la dificultad de utilizar coadyuvantes, es necesario crear nuevas herramientas para mejorar los desenlaces en angioplastia primaria en contexto de IAM con SDST. Los nuevos antiagregantes como ticagrelor o prasugrel, también han demostrado beneficio clínico, pero presentan la misma dificultad económica de mantener a los pacientes con estos medicamentos, generando menor adherencia a la terapia. Es por ello que nos parece que utilizar Adenosina en las dosis y vía de administración que nosotros planteamos, ayudaría en mejorar los flujos coronarios finales, con menores costos en salud.

### Conclusiones:

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos inferir que la adenosina intracoronaria cumple un rol en la conservación óptima del flujo epicárdico coronario, pero sin influir en la microcirculación medido por cTFC, BM y Score ST. Mayores estudios se requieren para determinar si estos efectos se traducen en algún beneficio clínico. Nos parece que nuestro procedimiento se ajusta más a las posibilidades de la realidad nacional que no permite emplear los métodos utilizados en las principales publicaciones sobre el tema.



## Referencias:

1. CANNON C. Importance of TIMI 3 flow. *Circulation*. 2001; 104: 624 – 6.
2. CURA FA, L'ALLIER PL, KAPADIA SR, HOUGHTALING PL, DIPAOLA LM, ELLIS SG, et al. Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 124 – 8.
3. HAMADA S, NISHIUE T, NAKAMURA S, SUGIURA T, KAMIHATA H, MIYOSHI H, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 666 – 71.
4. EECKHOUT E, KERN MJ. The coronary no-reflow: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J*. 2001; 22: 729 – 39.
5. KUNADIAN B, DUNNING J, VIJAYALAKSHMI K, THORNLEY AR, DE BELDER MA. Meta-analysis of randomized trials comparing anti-embolic devices with standard PCI for improving myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007; 69: 488 – 96.
6. STONE GW, WEBB J, COX DA, BRODIE BR, QUERESHI M, KALYNYCH A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063 – 72.
7. DESMET W, BOGAERT J, DUBOIS C, SINNAEVE P, ADRIAENSSENS T, PAPPAS C, et al. High-dose intracoronary adenosine formyocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):867-77
8. NICCOLI G, RIGATTIERI S, DE VITA MR, VALGIMIGLI M, CORVO P, FABBIOCCHI F, et al. Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Intracoronary Adenosine o Nitroprusside After Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention for the Prevention of Microvascular Obstruction in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 6, 580-9.
9. GIBSON CM, CANNON CP, DALEY WL, DODGE JT JR, ALEXANDER B JR, MARBLE SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879 – 88.
10. LINDEFJELD DS, GUARDA E, MÉNDEZ M, MARTÍNEZ A, PÉREZ O, FAJURI A, et al. Microvascular coronary flow comparison in acute myocardial infarction angioplasty treated with a mesh covered stent (MGUARD stent) versus bare metal stent: MICAMI-MGUARD. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013; 14: 4-8.
11. GOROG DA, FOALE RA, MALIK I. Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention: when and where?. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1434 – 45.
12. SVILAAS T, VLAAR PJ, VAN DER HORST I, DIERCKX GF, DE SMET BJ, VAN DEN HEUVEL AF, et al. thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557 – 67.
13. VAN 'T HOF AW, LIEM A, SURYAPRANATA H, HOORN-TJE JC, DE BOER MJ, ZIJLSTRA F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97: 2302 – 6.
14. CLAEYS MJ, BOSMANS J, VEENSTRA L, JORENS P, DE RAEDTH, VRINTS CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation*. 1999; 99: 1972 – 7.
15. BERAN G, LANG I, SCHREIBER W, DENK S, STEFENE-LLI T, SYEDA B, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-Sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-Segment resolution in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 105: 2355 – 60.



## 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

Andrés Kanacri<sup>1</sup>, Luigi Gabrielli<sup>1</sup>, Julián Vega<sup>1</sup>, Rodrigo Saavedra<sup>1</sup>, Samuel Córdova<sup>1</sup>, Pablo Sepúlveda<sup>2</sup>, Pablo Castro<sup>1</sup>.

1. Advanced Center for Chronic Diseases. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile.

Información de apoyo financiero: Beca Saval de Investigación 2014

Recibido el 29 de junio de 2015 / Aceptado 30 de julio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 100-105

**Introducción:** El efecto de prostanoides inhalatorios sobre la función auricular derecha (AD) en hipertensión arterial idiopática (HAP) no ha sido estudiado. **Objetivo:** Evaluar cambios agudos en la función AD y función diastólica del ventrículo derecho en pacientes con HAP post uso de Iloprost inhalatorio.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con HAP sin uso previo de prostanoides. Se realizó un ecocardiograma transtorácico basal y 30 min posterior a la inhalación de iloprost. Se midió dimensión AD, relación E/e' y strain de la AD por speckle tracking, registrando la onda negativa de contracción auricular (SaAD) y la onda positiva de la fase de reservorio (SsAD). Se midió el tiempo de inicio de la fase de reservorio AD durante el sístole ventricular.

**Resultados:** Se estudiaron 16 pacientes (15 muje-

res), con edad promedio  $44 \pm 7,8$  años. Post Iloprost disminuyó el volumen AD (basal: 140ml, post Iloprost: 109 ml; p 0,008) y las presiones de llenado (E/e' basal: 13, post Iloprost: 9,8; p 0,028). No se registraron diferencias en el SaAD (basal: -8,4%, post Iloprost: -8,5%; p 0,834). El SsAD fue mayor post Iloprost (basal: 8,6%, post Iloprost: 11,7%; p 0,002) iniciándose antes durante el sístole ventricular (basal: 445ms, post Iloprost: 368ms; p 0,001).

**Conclusión:** Con Iloprost inhalatorio en pacientes con HAP se observa una reducción aguda en el tamaño de la AD y en las presiones de llenado del VD. La deformación durante la fase de reservorio de la AD aumenta y se inicia significativamente antes. Esto sugiere que el Iloprost podría mejorar en forma aguda el trabajo mecánico de la AD en paciente con HAP.

**Correspondencia:**  
Dr. Luigi Gabrielli N.  
lgabriel@uc.cl



## Acute changes in Right Atrial function after Iloprost inhalation in patients with Pulmonary Hypertension: a study using image deformation techniques

**Background:** The effects of inhaled prostanoids on right atrial (RA) function in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) have not been studied. We evaluated acute changes in RA function and right ventricular diastolic function after inhaled iloprost.

**Methods:** We included PAH patients without prior prostanoid treatment. A surface echocardiogram was performed at baseline and 30 minutes after iloprost inhalation. Measurements included RA dimensions, right E/e' ratio and RA strain by speckle tracking, registering a RA contraction wave (RASa) and RA reservoir wave (RASs). RA time to peak of deformation during the reservoir phase was also measured.

**Results:** We included 16 patients (15 females, aged  $44 \pm 7.8$  years). Post iloprost there was a reduction in RA volume (baseline: 140ml, post iloprost: 109ml; p

0.008) and right ventricular filling pressure (baseline E/e': 13, post iloprost: 9.8; p 0.028). There was no difference in the magnitude of the RASa wave (baseline: -8.4%, post iloprost: -8.5%; p 0.834). The RASs wave was larger post iloprost (baseline: 8.6%, post iloprost: 11.7%; p 0.002), and began earlier (baseline RA time to peak of deformation during reservoir phase: 445ms, post iloprost: 368ms; p 0.001).

**Conclusion:** Inhaled iloprost acutely reduces RA size and right ventricular filling pressure in patients with HAP. It also significantly increases the magnitude of RA systolic deformation as well as making it occur earlier in RA filling phase. This suggests that iloprost might improve RA mechanical performance.

**Key words:** iloprost, pulmonary arterial hypertension, echocardiography, right atrial function.



**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAP) es una enfermedad poco común y de mal pronóstico. Su elevada mortalidad no se explica totalmente con la magnitud de la presión arterial pulmonar<sup>1</sup>. Se ha establecido que entre los factores pronósticos más relevantes en esta patología se encuentran la disfunción ventricular derecha y la respuesta a la terapia<sup>2</sup>.

El uso de prostanoides inhalatorios, tales como Iloprost, han demostrado mejoría en el perfil hemodinámico y en la capacidad funcional de los pacientes<sup>3</sup>. Meta-análisis, del uso de iloprost como terapia única o en combinación con Bosentan, han demostrado mejoría en el test de caminata de 6 min, en la capacidad funcional y en parámetros del cateterismo derecho, tales como presión auricular derecha y resistencia vascular pulmonar, sin lograr demostrar diferencias en supervivencia<sup>4,5</sup>. Esta mejoría en los parámetros funcionales y hemodinámicos se ha traducido en una mayor supervivencia en los pacientes con HAP severa<sup>6</sup>, y se recomienda el uso de iloprost en los pacientes con capacidad funcional III y IV, particularmente como terapia combinada<sup>5,7</sup>.

Las herramientas de deformación por ecocardiografía han sido utilizadas para evaluar pronóstico en este grupo de pacientes. Utilizando strain global longitudinal se ha observado que valores de strain de la pared libre del ventrículo derecho (VD) menores a -12.5% se correlacionan con un peor pronóstico y con el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha a 6 meses<sup>8</sup>. Asimismo, nuestro grupo ha reportado recientemente un estudio de ecocardiografía con técnica de deformación de imagen, evaluando la respuesta aguda del VD con el uso de Iloprost inhalatorio en pacientes con HAP. Post Iloprost observamos un aumento en la motilidad global del VD evaluada por el cambio de área fraccional, un incremento en el strain longitudinal global y una disminución en la dispersión de la motilidad segmentaria del VD, como estimación de una mejoría en la sincronía intra-ventricular derecha, particularmente alterada en estos pacientes<sup>9</sup>.

Sin embargo, los efectos sobre la función auricular derecha (AD) y función diastólica del VD no han sido estudiados. Por tanto, nuestro objetivo fue evaluar los cambios agudos en la función AD y parámetros de función diastólica del VD en pacientes con HAP post uso de Iloprost inhalatorio.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal. Se reclutaron pacientes con HAP que se encontraban bajo tratamiento médico ambulatorio en un hospital universitario, entre febrero y hasta mayo de 2014. Los criterios de inclusión

fueron: edad entre 18 a 60 años, diagnóstico de HAP (Clasificación de Dana Point Grupo 1(10), ritmo sinusal y ausencia de uso previo de prostanoides. Se excluyeron pacientes con: embarazo, uso crónico de prostanoides, contraindicación para el uso de Iloprost, enfermedad veno-oclusiva crónica, insuficiencia cardíaca izquierda, enfermedad tromboembólica crónica, hipoxia crónica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, fibrilación auricular u otra arritmia irregular, creatinina >2,5mg/dl, enfermedades autoinmunes, neoplasias y estados de inflamación aguda o crónica. Se recolectaron variables clínicas en todos los pacientes, incluyendo edad, sexo, peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial, fármacos al momento de la incorporación al estudio y datos del cateterismo cardíaco derecho al momento del diagnóstico. A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico basal y 30 min posterior a la inhalación de Iloprost (Nebulización 10ug/4.5ml de solución fisiológica por 10 min).

### Ecocardiograma

En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma bidimensional con doppler, basal y 30 minutos posterior a la inhalación de Iloprost. Se utilizó un equipo de ultrasonido VIVID7 (General Electric, Milwaukee, EEUU) con un transductor MS4 (2.5MHz). La adquisición de imágenes fue realizada por un solo operador. Las mediciones fueron realizadas por dos operadores off-line, ciegos a la ecografía basal y post Iloprost, con el software EchoPac (versión 108.1.6 General Electric) disponible comercialmente. La reproducibilidad intra e inter-observador del strain auricular izquierdo y derecho para nuestro laboratorio fue reportada anteriormente<sup>11</sup>.

Se realizó un ecocardiograma estándar según la recomendación de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, con particular cuidado en la obtención de imágenes para el análisis de las dimensiones de la aurícula derecha y la función diastólica del VD. El área AD fue medida en una ventana apical de cuatro cámaras, en el último cuadro antes de la apertura de la válvula tricúspide. El volumen AD fue calculado a partir del área y diámetro en ventana apical cuatro cámaras. La función diastólica del VD fue evaluado mediante relación E/e' con doppler pulsado diastólico trans-tricuspidé y doppler tisular del anillo tricúspide lateral.

### Strain Auricular Derecho

Se midió la deformación de la AD mediante strain por speckle tracking. El análisis se realizó offline con el sof-



software 2Dstrain (EchoPac versión 108.1.6 General Electric) por un segundo operador. Se utilizaron imágenes de la AD desde una ventana apical de cuatro cámaras. Para obtener mediciones reproducibles del strain AD, se tuvo particular cuidado en obtener imágenes con adecuada diferenciación de los bordes endocárdicos de la AD y con el máximo número de cuadros por segundo posible, considerándose aceptable sobre 60 cuadros por segundo. El borde endocárdico fue trazado con la técnica apuntar-click. El strain global longitudinal de la AD fue calculado con el punto de referencia ubicado al inicio de la onda P del electrocardiograma de superficie<sup>12</sup>. El software dividió la AD en seis segmentos, utilizándose el promedio para el análisis. Para la identificación de las ondas se utilizó el registro electrocardiográfico simultáneo. Se registró una onda de strain negativa, correspondiente a la contracción auricular (SaAD) y una onda positiva correspondiente a la fase de reservorio que ocurre durante el sístole ventricular (SsAD). Se midió el tiempo al pico de deformación de la fase de reservorio dentro del sístole ventricular, utilizando el tiempo desde el inicio del QRS hasta el pico positivo de la onda SsAD (Figura 1). El análisis fue realizado basalmente y 30 min posterior a la inhalación de Iloprost.

### Métodos Estadísticos

Las variables continuas simétricas se compararon utilizando la prueba de T-Student y se expresaron como media  $\pm$  DS. Se evaluó normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov previa utilización de cada test. Las variables categóricas se compararon con test exacto de Fisher y fueron expresadas como números y porcentajes. Para com-

parar las mediciones pre y post inhalación de Iloprost se utilizó Test de Wilcoxon para muestras pareadas. Se consideró como significancia estadística un resultado de  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

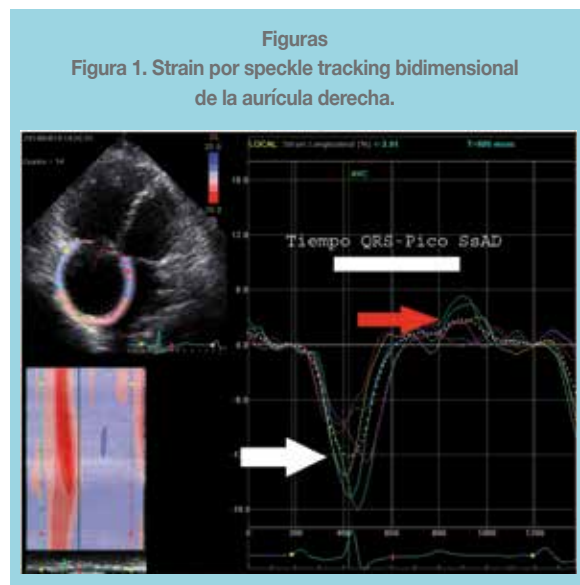
El estudio tuvo la aprobación del comité de ética institucional y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

### Resultados

Se incluyeron 16 pacientes (1 hombre, 15 mujeres) con edad promedio  $44 \pm 7,8$  años. Las características clínicas y fármacos se presentan en la Tabla 1. El 62,5% de los pacientes se encontraban en capacidad funcional II. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con sildenafil (93,7%) asociado a otro fármaco.

Tabla 1. Características clínicas y fármacos utilizados por los pacientes

Característica	N (%)
Edad	$44 \pm 7,8$
Sexo femenino	15 (93)
Capacidad Funcional	
I	2 (12,5)
II	10 (62,5)
III	4 (25)
IV	0
Receptor de endotelina	11 (68,7)
Sildenafil	15 (93,7)
Bloqueador de canales de calcio	0 (0)
Tratamiento anticoagulante oral	13 (81,2)
Oxígeno terapia	3 (18,7)
Furosemida	9 (56,2)
Espironolactona	10 (62,2)
Digoxina	3 (18,7)



Los hallazgos ecocardiográficos más relevantes posterior al uso de Iloprost fueron una disminución significativa de la presión sistólica de arteria pulmonar (basal: 90,91mmHg, post iIoprost: 76,82,  $p 0,002$ ), y una disminución en el volumen sistólico del VD (basal: 93ml, Iloprost: 80ml,  $p 0,02$ ), con incremento en el ITV del TSVD (basal: 11,84, post Iloprost: 13,35,  $p 0,018$ ). (Tabla 2).

En cuanto a las dimensiones de la AD, post Iloprost hubo una reducción significativa en el área AD (basal: 31cm<sup>2</sup>, post Iloprost: 27cm<sup>2</sup>,  $p 0,001$ ) y en el volumen de la AD (basal: 140ml, post Iloprost: 109ml,  $p 0,008$ ). También se registró una disminución de las presiones de llenado del ventrículo derecho, manifestado por una disminución en la relación E/e' derecho (basal: 13: post Iloprost: 9,8,  $p 0,028$ ).





**Tabla 2. Variables hemodinámicas y ecocardiográficas pre y post Iloprost**

	Basal	Post Iloprost	p
Frecuencia cardíaca	67±3,1	65±1,7	0,26
Presión arterial sistólica (mmHg)	105±14	102±14	0,157
Presión arterial diastólica (mmHg)	65±7	62±7	0,397
Volumen diastólico del VD (ml)	135	128	0,200
Volumen sistólico del VD (ml)	93	80	0,027
PSAP (mmHg)	90,91±19	76,82±18	0,002
RVP (Unidades Wood)	3,9±0,5	2,3±0,6	0,01
ITV del TSVD (cm)	11,84±3,1	13,35±3,3	0,018
Área AD (cm <sup>2</sup> )	31±9,6	27±8,5	0,001
Volumen AD (ml)	140±69	109±48	0,008
SaAD (%)	-8,4±4,3	-8,5±6,6	0,834
SsAD (%)	8,6±5,5	11,7±4,8	0,002
E/e'	13±7,2	9,8±5,9	0,028
Tiempo desde el inicio del QRS hasta el pico positivo SsAD (ms)	445±82	368±66	0,001

El cálculo de strain auricular contó con un adecuado seguimiento de bordes endocárdicos en el 100% de los casos. No se registraron diferencias significativas en la magnitud de la onda SaAD (SaAD basal: -8,4%, post Iloprost: -8,5%, p 0,834). En cambio, la onda SsAD fue de mayor magnitud post Iloprost (basal: 8,6%, post Iloprost: 11,7%, p 0,002), y se inició antes, manifestado como una disminución en el tiempo al pico de deformación de la fase de reservorio desde el inicio del QRS (basal: 445ms, post Iloprost: 368ms, p 0,001).

### Discusión

En el presente estudio se demostró que el uso de Iloprost se asocia a una disminución significativa del tamaño de la AD y de las presiones de llenado del VD (E/e'). Además, el iloprost produjo un aumento en la magnitud de la deformación durante la fase de reservorio de la AD, iniciándose ésta significativamente antes durante del sístole ventricular. Por otro lado, se corroboró que el uso de Iloprost inhalatorio en pacientes con HAP produce una disminución de la resistencia vascular pulmonar, una disminución de la

presión sistólica de arteria pulmonar y mejoría en la función sistólica del ventrículo derecho, manifestado a través de un aumento en el cambio de área fraccional del VD y un incremento en la integral tiempo-velocidad del TSVD. Estos cambios fueron descritos en un estudio previo<sup>9</sup>. Los hallazgos sugieren que el Iloprost puede mejorar el trabajo mecánico de la AD y disminuir las presiones de llenado del VD de forma aguda. El pico precoz de la deformación durante la fase de reservorio de la AD traduce condiciones hemodinámicas que favorecen el llenado y la distensibilidad de ésta<sup>13</sup>. Esto último, apoya la mejoría en los parámetros de función diastólica del VD post inhalación de Iloprost.

Se ha reportado la presencia de disfunción diastólica del VD en pacientes con hipertensión pulmonar secundario a tromboembolismo pulmonar, recuperándose durante el seguimiento bajo tratamiento médico. La recuperación de la disfunción diastólica podría contribuir a la mejoría de parámetros clínicos encontrados en estos pacientes<sup>14</sup>.

Tuvimos particular cuidado en obtener imágenes de buena calidad, con adecuada diferenciación de los bordes endocárdicos de la AD, con el máximo posible en el número de cuadros por segundo. Esto nos permitió obtener mediciones de strain AD de buena calidad y reproducibles.

Una limitación de nuestro estudio es que el software 2D strain utilizado no fue diseñado para la medición de strain auricular. Sin embargo, creemos que los principios físicos en los cuales se basa esta técnica son aplicables para el estudio de la función auricular y ha sido utilizado para esto por otros autores anteriormente<sup>9,15</sup>. Además, realizamos el cálculo de strain auricular en una sola visión, utilizando la ventana apical de cuatro cámaras. Posiblemente se hubiera obtenido información más precisa sobre la función auricular derecha midiendo el strain auricular en un segundo plano, lo que desde el punto de vista técnico es complejo<sup>13</sup>. Además, nuestros hallazgos deben ser corroborados en un grupo mayor de sujetos, incluyendo un estudio invasivo de presiones de llenado del VD. Sin embargo, pese a las limitaciones señaladas, creemos que este estudio aporta nuevo conocimiento para la comprensión y mejor utilización de terapias dirigidas a mejorar la función ventricular derecha en pacientes con HTP.



## Referencias:

1. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, BERGOFKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, et al. Survival in patients with pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
2. MCLAUGHLIN V, MCGOON M. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
3. OLSCHEWSKI H, SIMONNEAU G, GALIE N, HIGENBOTAM T, NAEIJE R, RUBIN LJ, et al. AIR Study group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
4. GALIE N, MANES A, NEGRO L, PALAZZINI M, BACHI-REGGIANI ML, BRANZI A. A meta-Analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
5. MCLAUGHLIN VV, OUDIZ RJ, FROST A, TAPSON VF, MURALI S, CHANNICK RN, et al. Randomized study of adding inhaled Iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
6. BADESCH D, MCLAUGHLIN V, DELCROIX M, VIZZA CD, OLSHEWSKI H, SITBON O, et al. Prostanoid Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 56S-61S.
7. GALIE N, HOEPER MM, HUMBERT M, TORBICKIA, VACHIERY JL, BARBERA JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
8. SACHDEV A, VILLARRAGA H, FRANTZ RP, MCGOON MD, HSIAO JF, MAALOUF JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1299-309.
9. GABRIELLI L, SAAVEDRA R, CORDOVA S, LLEVANERAS S, SEPULVEDA P, CASTRO P. Acute changes in right ventricular synchrony and function post inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension patients: a myocardial deformation imaging study. *Eur Heart J* 2014; 35: 504 (Abstract ESC 2014).
10. SIMONNEAU G, ROBBINS IM, BEGHETTI M, CHANNICK RN, DELCROIX M, DENTON CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
11. GABRIELLI L, BIJNENS BH, BUTAKOFF C, DUCHATEAU N, MONTSERRAT S, MERINO B, et al. Atrial functional and geometrical remodeling in highly trained male athletes: for better or worse? *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 1143-52.
12. RIMBAŞ R, VINERANU D. Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle tracking echocardiography: normal values and effects of aging in a large group of normal subjects - our reply. *Int J Cardiol* 2014; 174: 219-22.
13. VIEIRA M, TEIXEIRA R, GONCALVES L, GERSH B. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 463-78.
14. RYDMAN R, SODERBERG M, LARSEN F, CAIDAHL K, ALAM M. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: a study using tricuspid annular motion. *Echocardiography* 2010; 27: 286-93.
15. BEHAR V, ADAM D, LYSYANSKY P, FRIEDMAN Z. The combined effect of nonlinear filtration and window size on the accuracy of tissue displacement estimation using detected echo signals. *Ultrasonics* 2004; 41: 743-53.



## Bajos niveles de colesterol HDL es un predictor de mortalidad y de fibrilación auricular postoperatoria posterior a la cirugía de revascularización miocárdica

César Vargas<sup>1</sup>, Diego Vargas<sup>2</sup>, Víctor Neira<sup>3</sup>, Rodrigo Binder<sup>1</sup>, Christian Backhouse<sup>1</sup>, Braulio Bobadilla<sup>1</sup>, Andrés Díaz<sup>4</sup>, Rodrigo Miranda<sup>3</sup>, Benjamín Stockins<sup>3</sup>, Fernando Lanás<sup>3</sup>

Unidad de Paciente Crítico, Hospital Hernán Henríquez Aravena

Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera

1. Residente de Cardiología, Universidad de la Frontera

2. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile

3. Cardiólogo, Departamento Cardiovascular, Universidad de la Frontera

4. Cardiocirujano, Departamento Cardiovascular, Universidad de la Frontera

Recibido el 28 de junio de 2015 / Aceptado 5 de agosto de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 106-112

**Introducción:** Se ha demostrado que bajos niveles de colesterol HDL (C-HDL) se asocian a una mayor incidencia de fibrilación auricular y de mortalidad global y cardiovascular. En un estudio observacional previo en nuestro centro, encontramos que un bajo nivel de C-HDL se asoció a mayor riesgo de fibrilación auricular postoperatoria (FAPO) en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM).

**Objetivo:** Evaluar si el bajo nivel de C-HDL se asocia a mayor incidencia de FAPO y mortalidad en un seguimiento a un año en un estudio controlado.

**Método:** Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó a 100 pacientes consecutivos sometidos a CRM por enfermedad coronaria estable sin antecedentes de FA y que ingresaron a la UCI Cardioquirúrgica en ritmo sinusal. Se definió FAPO como FA con duración mayor a 5 minutos o 5 episodios de FA

mayores a 30 segundos de duración en los primeros 5 días post operatorios. Se consideró bajo nivel de C-HDL a un valor < 30mg/dL. Los pacientes se siguieron por un año. Se utilizó un análisis univariado y multivariado para identificar factores predisponentes de FAPO y mortalidad.

**Resultados:** 31 pacientes presentaron FAPO. El análisis multivariado mostró un incremento de FAPO con C-HDL <30mg/dL (OR 5.01, IC95% 1.3-18.8, p=0.017) y con albúmina <3,5 gr/dL (OR 6.42, IC95% 1.58-26.0, p=0.009). En un seguimiento de 14.1±1.7 meses. La mortalidad global fue 6% y un C-HDL <30mg/dL resultó ser un predictor independiente (HR 11.1, IC95% 1.1-38.4, p=0.039).

**Conclusión:** En nuestra serie un C-HDL menor a 30mg/dL es un predictor independiente de FAPO y mortalidad posterior a la CRM.

**Correspondencia:**  
Dr. César Vargas  
dr.cevargas@gmail.com



## Low HDL level is a predictor of Post Operative Atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery

**Background:** Low C-HDL level has been associated to an increased incidence of atrial fibrillation (AF) and cardiovascular mortality. Previously, we have observed that low C-HDL had the same type of association with post operative AF (POAF) and mortality following surgery for coronary artery disease.

**Aim:** to evaluate whether a low C-HDL level is a predictor of POAF and mortality following revascularization surgery in a controlled study.

**Method:** A prospective observational study included 100 consecutive patients undergoing revascularization surgery for stable coronary artery disease (CAD) in sinus rhythm and no prior AF. POAF was defined as AF sustained for more than 5 min or the occurrence of 5 or more episodes of AF extending for more than 5 seconds during the first 5 post operative days. A value <30 mg/dl was considered low C-HDL.

Patients were followed for one year. Uni and multivariate analysis were used to identify predictors of POAF and mortality.

**Results:** 31 patients developed POAF. A significant ( $p=0.017$ ) OR of 5.01 (95% CI 1.3 – 18.8) between low C-HDL and POAF was shown. A similar association linked low serum albumin level to POAF (OR 6.4, C.I. 1.6 – 26). After  $14.1 \pm 1.7$  months of follow-up global mortality was 6%. Low C-HDL turned out to be a significant predictor of mortality (H.R. 11.1, C.I. 1.1 – 38.4,  $p=0.04$ ).

**Conclusion:** Low C-HDL is an independent predictor of POAF and mortality after coronary artery revascularization surgery.

**Keywords:** coronary artery, bypass surgery, atrial fibrillation, HDL cholesterol, mortality.



**Introducción:** La cirugía de revascularización miocárdica (CRM) es la principal estrategia terapéutica para reducir la mortalidad en la enfermedad coronaria. En nuestro centro se realizan alrededor de 225 procedimientos anuales de este tipo.

La fibrilación auricular postoperatoria (FAPO) es una complicación médica frecuente que influye en el pronóstico a corto y largo plazo. Tiene una incidencia reportada entre 20 y 50% dependiendo de la definición y método de detección<sup>3</sup>. Se han descrito varios factores independientes para la aparición de FAPO, siendo la edad uno de los más recurrentes en la literatura. También se han mencionado la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), sexo femenino, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva y una enfermedad severa de la coronaria derecha (ESCD)<sup>8</sup>. Más recientemente se ha reportado que la obesidad y el síndrome metabólico son factores independientes de FAPO<sup>7, 12, 13</sup>. También se ha reportado que el uso de drogas para la prevención de FA como el uso de betabloqueadores y amiodarona puede reducir la mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes<sup>7, 18, 19, 20</sup>.

Los trabajos a largo plazo han mostrado que un importante factor predisponente de mortalidad siguiendo a la cirugía coronaria es la FAPO. La principal causa de mortalidad a largo plazo asociada a FAPO es la etiología cardíaca (50-60%, principalmente por insuficiencia cardíaca), seguida por el accidente cerebro vascular, cáncer, y menos frecuentemente, la infección<sup>3, 4, 5</sup>.

Estudios prospectivos han mostrado que el Colesterol HDL (C-HDL) disminuye con la edad producto de cambios hormonales, procesos inflamatorios y diabetes mellitus<sup>6</sup>. Un estudio de seguimiento a 15 años mostró que un bajo nivel de C-HDL fue el principal factor metabólico de mortalidad global<sup>2</sup>.

En un estudio realizado en nuestro centro encontramos que un bajo nivel de C-HDL fue un factor independiente de FAPO y que el uso de betabloqueadores cardioselectivos (BBCS) resultó un factor protector<sup>10</sup>.

El objetivo de este trabajo fue conocer si bajos niveles de C-HDL pueden ser factores predisponentes e independientes de FAPO y mortalidad global.

### **Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el periodo entre Abril y Septiembre de 2013. Los criterios de inclusión fueron: pacientes consecutivos sometidos a cirugía de revascularización miocárdica por enfermedad coronaria estable, que no presentaban antecedentes clínicos

de fibrilación auricular, estuvieran en ritmo sinusal y que habían permanecido al menos 5 días de post operatorio en la Unidad de Paciente Crítico Cardiovascular (UPC-CV). Se consideraron elegibles para el estudio a 100 de 113 pacientes que se operaron de CRM durante ese período.

Se consideró enfermedad coronaria estable aquella cursando con angina estable y, en el caso de pacientes que presentaron síndrome coronario agudo, aquellos que evolucionaron al menos 21 días sin complicaciones mayores. Se definió FAPO como FA que tuviera una duración mayor a 5 minutos o 5 episodios de FA con duración mayor a 30 segundos. El registro se llevó a cabo mediante monitoreo de telemetría Sistema Dräger Infinity® CentralStation evaluando diariamente los eventos arrítmicos y su duración. La observación se realizó durante los primeros cinco días del postoperatorio.

Los factores considerados para el análisis fueron predictores conocidos para FAPO encontrados en la literatura. Para su análisis estadístico se definieron de la siguiente forma: sexo masculino y femenino, edad mayor o igual a 70 años, Colesterol LDL (C-LDL) mayor o igual a 100 mg/dL, C-HDL menor a 30mg/dL, albúmina menor a 3,5gr/dL, HbA1c mayor o igual a 6,5%, FEVI menor a 50% por ecocardiografía o ventriculografía y ESCD como lesiones mayores al 70% en su tercio proximal o medio.

Además, en forma retrospectiva se analizó el efecto de los distintos betabloqueadores administrados. Se definió como uso precoz cuando los betabloqueadores eran iniciados durante las primeras 24 horas desde la llegada del paciente a la Unidad de Cuidados Críticos Cardioquirúrgica y administrados mientras este se mantuviera en ritmo sinusal. Para el análisis se dividieron en cardioselectivos (BBCS) o no.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0. Para la determinación de significancia estadística de los factores predisponentes de FAPO y el efecto protector de los betabloqueadores se consideró estadísticamente significativo todo valor de p menor a 0,05 por método de chi cuadrado o test exacto de Fisher bilateral, según correspondiera a la variable. Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística binaria para determinar Odd Ratio con intervalo de confianza del 95% (IC95%) y significancia estadística  $p < 0,05$ . Se incluyeron variables que en el análisis univariado resultaron significativas o presentarían un valor de  $p < 0,5$ .

Para el estudio de sobrevida se realizó un seguimiento de los pacientes por vía telefónica y en caso de fallecimiento se realizó una evaluación de la historia clínica para determinar la causa de muerte. La sobrevida se analizó con



el método de Kaplan-Meier y los grupos se compararon mediante log rank test. Para determinar los factores independientes se realizó un análisis univariado y multivariado por regresión de Cox para determinar Hazard Ratio con intervalo de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se incorporó en el análisis multivariado las variables significativas y aquellas con un valor de  $p < 0,4$ . También se incorporó la edad por ser un predictor de mortalidad.

Se contó con autorización del comité de ética del nuestro recinto asistencial para la utilización de los datos.

### Resultados

Se incluyeron 100 pacientes consecutivos. Su edad promedio fue  $62,8 \pm 9,1$  años, 76% fueron hombres, 63% tenía diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 68% HTA y 72% el antecedente de síndrome coronario agudo en los dos meses previo a la CRM. El C-HDL promedio fue  $36,3 \pm 8,9$  mg/dL, levemente menor a lo reportado por la literatura en este grupo de pacientes; C-LDL promedio fue  $94,2 \pm 32,6$  mg/dL, la HbA1c  $6,6 \pm 1,4\%$  y la albúmina  $3,69 \pm 0,35$  g/dL.

Se implantó un promedio de  $2,2 \pm 0,5$  puentes aortocoronarios, destacando la anastomosis de arteria mamaria interna izquierda a la coronaria descendente anterior en el 97% de los pacientes y puentes aorto coronario con vena safena en el 78%. 88 pacientes se operaron con circulación extracorpórea con un tiempo promedio de  $72,3 \pm 25,2$  min. 31% de los pacientes desarrolló FAPO y no hubo relación estadística con los factores operatorios mencionados.

Se asociaron significativamente a FAPO el C-HDL  $< 30$  mg/dL, una albúmina  $< 3,5$  g/dL y el uso de BB (Tabla 1). El análisis multivariado permitió estimar que un valor de C-HDL  $< 30$  mg/dL aumentó en aproximadamente 5 veces el riesgo de FAPO y tener una albúmina  $< 3,5$  g/dL lo aumentó en 6 veces. Se administró BB a 100% de los pacientes durante las primeras 24 horas postoperatorias (Bisoprolol 36%, Propanolol 30%, Carvedilol 16%, Atenolol 16% y Nebivolol 2%). El análisis multivariado mostró que el uso precoz de BB fue un factor protector de FAPO (OR 0.12). La edad  $\geq 70$  años y HbA1c  $\geq 6,5\%$  también se asociaron significativamente a la aparición de FAPO ( $p=0,05$ ) (Tabla 2), pero no alcanzaron significancia estadística.

En esta serie, 96% de los paciente fueron dados de alta utilizando algún betabloqueador, 98% utilizando estatinas (93% atorvastatina) y todos utilizando aspirina. Fueron seguidos por  $14,1 \pm 1,7$  meses. Fallecieron 6 pacientes en total, 3 de ellos por causa cardíaca, 2 por accidente cerebro

Tabla 1. Análisis univariado para determinar los factores predisponentes de fibrilación auricular postoperatoria

	Total	Fibrilación Auricular Postoperatoria		p
		SI(31)	NO(69)	
Edad, n				
<70 años	73	20	53	0.22
$\geq 70$ años	27	11	16	
Sexo, n				
Masculino	76	23	53	0.8
Femenino	24	8	16	
HTA, n				
sin	31	13	18	0.17
con	69	19	50	
SCA, n				
con	72	25	47	0.23
sin	28	6	22	
FEVI, n				
$\geq 50\%$	81	24	57	0.58
$< 50\%$	19	7	12	
ESCD, n				
sin	33	9	24	0.65
con	67	22	45	
HbA1c, n				
$< 6,5\%$	60	16	44	0.27
$\geq 6,5\%$	40	15	25	
C-LDL, n				
$< 100$ mg/dL	63	20	43	0.8
$\geq 100$ mg/dL	37	11	26	
C-HDL, n				
$\geq 30$ mg/dL	76	16	60	$< 0,001$
$< 30$ mg/dL	24	15	9	
Albumina, n				
$\geq 3,5$ gr/dL	79	19	60	0.007
$< 3,5$ gr/dL	21	12	9	
$\beta$ -B, n				
No CS	46	25	21	$< 0,001$
Si CS	54	6	48	

HTA, hipertensión arterial; SCA, síndrome coronario agudo 2 meses previo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ESCD, enfermedad significativa de coronaria derecha; C-HDL, colesterol HDL; C-LDL, colesterol LDL;  $\beta$ -B, betabloqueador; CS cardiselectivo

Tabla 2. Regresión logística binaria multivariada en relación a la aparición de Fibrilación Auricular post operatoria.

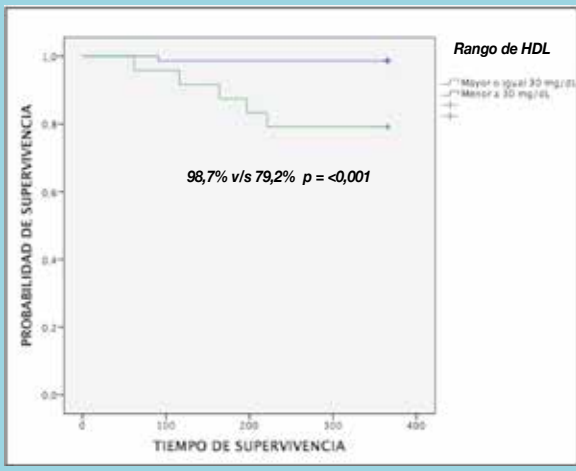
	Odd Ratio	IC95%	p
Hipertensión	1.84	0.53 - 6.35	0.42
Edad $\geq 70$ años	3.48	0.97 - 12.25	0.05
SCA	1.15	0.27 - 4.86	0.84
HbA1c $\geq 6,5\%$	2.97	0.91 - 9.68	0.05
C-HDL $< 30$ mg/dL	5.01	1.33 - 18.85	0.017
Albumina $< 3,5$ g/dL	6.42	1.58 - 26.05	0.009
uso BB	0.12	0.03 - 0.41	0.001

SCA, síndrome coronario agudo 2 meses previo; BB, betabloqueador cardiselectivo; C-HDL, colesterol HDL

vascular isquémico y uno por shock séptico alejado de la CRM. 4 de los 6 fallecidos habían desarrollado FAPO. En la Figura 1 (Kaplan Meier) se observa que la supervivencia a 1 año fue significativamente mayor en los pacientes con C-HDL  $\geq 30$  mg/dl que en aquellos con un valor menor ( $98,7$  vs  $70,2$ , respectivamente,  $p < 0,001$ ). Por otra parte, la FAPO no se asoció significativamente a menor supervivencia  $p 0,057$ . En el análisis de regresión univariada de Cox se mostró que solo la variable C-HDL  $< 30$  mg/dl se relacionó significativamente con menor supervivencia.



Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia a 1 año, según el rango de Colesterol HDL.



Finalmente, el análisis multivariado por regresión de Cox (Tabla 4) sugiere que un C-HDL <30mg/dL aumenta aproximadamente 11 veces el riesgo de fallecer a un año después de una CRM y que un C-LDL  $\geq$ 100mg/dL lo hace en 5 veces. Ambas variables fueron predictores independientes de mortalidad global.

### Discusión

Con los datos obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que presentar un Colesterol HDL menor a 30mg/dL es un predictor independiente de FAPO y de mortalidad global a un año. Estos resultados son concordantes con varios estudios, tanto epidemiológicos, como realizados en pacientes sometidos a CRM. Así, en el año 2000 Foody et al<sup>2</sup>, con un seguimiento de 15 años muestran un signifi-

Tabla 3. Análisis univariado por regresión de Cox para identificar factores predisponentes de mortalidad global posterior a la Cirugía de Revascularización Miocárdica

	HR	IC 95%	p
Edad $\geq$ 70 años	1.38	0.25 - 7.57	0.70
FEVI <50%	2.13	0.39 - 11.66	0.38
Hipertensión	0.41	0.05 - 3.58	0.42
Albumina <3,5g/dL	1.87	0.34 - 10.26	0.46
C-LDL $\geq$ 100mg/dL	3.52	0.64 - 19.21	0.14
C-HDL <30mg/dL	11.17	1.30 - 42.35	0.028
FAPO	4.50	0.82 - 24.59	0.082
No uso de BBCS	6.04	0.70-51.71	0.10

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; C-LDL, colesterol LDL; C-HDL, colesterol HDL; FAPO, fibrilación auricular postoperatoria; BBCS, betabloqueadores cardioselectivos; HR, hazard ratio; IC9%, intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Análisis multivariado por regresión de Cox para identificar factores predisponentes de mortalidad global posterior a la Cirugía de Revascularización Miocárdica

	HR	IC 95%	p
Edad $\geq$ 70 años	1.53	0.24 - 9.62	0.64
FEVI <50%	1.47	0.22 - 9.58	0.68
Albumina <3,5g/dL	0.74	0.60 - 8.02	0.80
C-LDL $\geq$ 100mg/dL	5.66	1.01 - 31.86	0.049
C-HDL <30mg/dL	11.07	1.13 - 38.44	0.039
FAPO	1.52	0.20 - 11.51	0.68
No uso de BBCS	3.33	0.27 - 41.45	0.34

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; C-LDL, colesterol LDL; C-HDL, colesterol HDL; FAPO, fibrilación auricular postoperatoria; BBCS, betabloqueadores cardioselectivos; HR, hazard ratio; IC9%, intervalo de confianza del 95%.

ficativo aumento en mortalidad alejada en pacientes con C-HDL  $\leq$ 35mg/dL (74% v/s 57%), concluyendo que es el factor metabólico más importante como predictor de mortalidad a largo plazo<sup>2</sup>. Este hecho es concordante con el efecto de activación plaquetaria y pro trombótico de una relación LDL/HDL elevada<sup>21, 22</sup>. Si bien la relación de niveles bajos de C-HCL con FAPO está establecida, la magnitud de su influencia ha sido variable en diferentes estudios, lo que puede relacionarse con los distintos criterios de definición de FAPO.

Respecto de la relación entre FAPO y supervivencia postoperatoria alejada, Villareal et al encontraron una supervivencia a 5 años de 74% en pacientes que habían desarrollado FAPO comparada con 87% en los que no había presentado dicha arritmia<sup>3</sup>. En el presente estudio, en cambio, dicha relación no se hizo evidente, lo que podría atribuirse al escaso número de pacientes fallecidos.

En este estudio encontramos que presentar una albúmina <3,5g/dL fue un predictor independiente de FAPO, pero no de mortalidad, hecho que no tiene una explicación. Es conocida la relación entre aumento de la actividad adrenérgica y la aparición de FAPO<sup>9,14</sup>, pero no tenemos manera de relacionar dicho aumento con la hipoalbuminemia.

El presente estudio mostró que los BBCS administrados durante las primeras 24 horas a sujetos en ritmo sinusal fue una estrategia beneficiosa para reducir la incidencia de FAPO. El bisoprolol fue el BBCS más utilizado en tanto que el BB no cardioselectivo más usado fue el propranolol. Por lo tanto, nuestros hallazgos concuerdan con los de otros autores que reportan incidencias de FAPO entre 10 y 12% con bisoprolol comparado con 30 a 40% en sujetos que recibieron propranolol<sup>18-20</sup>.

La limitación más importante del estudio es el relativamente bajo número de sujetos incluidos y, en especial, el menor poder estadístico para detectar diferencias signifi-



cativas de mortalidad con solo 6 pacientes fallecidos. En nuestra serie los pacientes presentaron menores niveles de C-HDL que lo reportado en otras series, lo que sumado al bajo número de pacientes puede explicar el valor alto del HR y lo amplio de su intervalo de confianza.

En conclusión, el presente estudio refuerza hallazgos pre-

vios que relacionan bajos niveles de C-HDL con el desarrollo de FAPO y con menor supervivencia alejada en pacientes sometidos a revascularización miocárdica quirúrgica. Dada la ausencia de tratamientos farmacológicos para elevar el C-HDL no es posible por ahora probar el efecto causal de esta relación.

## Referencias:

1. YUSUF S, ZUCKER D, PEDUZZI P, FISHER LD, TAKARO T, KENNEDY JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344: 563-70.
2. FOODY JM, FERDINAND FD, PEARCE GL, LYTLE BW, COSGROVE DM, SPRECHER DL. HDL cholesterol level predicts survival in men after coronary artery bypass graft surgery: 20-year experience from The Cleveland Clinic Foundation. *Circulation*. 2000;102: III-90-III-94.
3. VILLAREAL RP, HARIHARAN R, LIU BC, KAR B, LEE VV, ELAYDA M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 742-748.
4. BRADSHAW PJ, JAMROZIK K, LE M, GILFILLAN I, THOMPSON PL. Mortality and recurrent cardiac events after coronary artery bypass graft: Long term outcomes in a population study. 2002; 88: 488-494.
5. HERLITZ J, BRANDRUP-WOGNSEN G, CAIDAHL K, HAGLID-EVANDER M, HARTFORD M, KARLSON B, et al. Cause of death during 13 years after coronary artery bypass grafting with emphasis on cardiac death. *Scand Cardiovasc J*. 2004; 38: 283-286.
6. WALTER M. Interrelationships among HDL metabolism, aging, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 1244-1250.
7. ECHAHIDI N, PIBAROT P, O'HARA G, MATHIEU P. Mechanism, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 793-801.
8. MENDES L, CONNELLY G, MCKENNEY P, PODRIS P, CUPPLES A, SHEMIN R, et al. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 198-202.
9. MONTAIGNE D, MARECHAL X, LEFEBVRE P, MODINE T, FAYAD G, DEHONDT H, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome developing post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:1466-73.
10. VARGAS C, VARGAS D, PEÑA M, ASSEF V, DÍAZ A, MIRANDA R, et al. Niveles bajos de colesterol HDL y albumina son factores de riesgo independientes de fibrilación auricular posterior a cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Chil Cardiol*; Libro de resúmenes Congreso 2013: 60-61.





11. OKIN P, HILLE D, WACHTTELL K, KJELDTSEN S, DAHLÖF B, DEVEREUX R. Low in-treatment HDL cholesterol strongly predicts incident atrial fibrillation: The LIFE study. *Circulation*. 2012; 126: A9371.
12. ZACHARIAS A, SCHAWNN T, RIORDAN C, DURHAM S, SHAH A, HABIB R. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2005; 112: 3247-3255.
13. ECHAHIDI N, MOHTY D, PIBAROT P, DESPRES J, O'HARA T, CHAMPAGNE J, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2007;116:1213-1219.
14. GAUDINO M, ANDREOTTI F, ZAMPARELLI R, DI CASTELNUOVO A, NASSO G, BURZOTTA F, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial an inflammatory complication?. *Circulation* 2003; 108: III195-199.
17. KONIARI I, APOSTOLAKIS E, ROGKADUKOU C, BAIKOOUSSIS, DOUGENIS D. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systemic review. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5: 121-131.
18. COLEMAN C, PERKERSON K, GILLESPIE E, KLUGER J, GALLAGHER R, HOROWITZ S, et al. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2004;38:2012-2016.
19. SLEILATY G, MADI-JEBARA S, YAZIGIA, HASSAD F, HAYECK G, EL RASSI I, et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery: a prospective randomized trial. *Int J Cardiol*. 2009; 137: 116-122.
20. MARAZZI G, IELLAMO F, VOLTERRANI M, CAMINITI G, MADONNA M, ARISI G, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for prevention of postdischarge atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 215-9.
21. NOFER JR1, BRODDE MF, KEHREL BE. High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010; 37: 726-35.
22. TSIMIHODIMOS V, KARABINA SA, TAMBARI AP, BAIKAKTARI E, MILTIADOUS G, GOUDEVENOS JA, et al. Altered distribution of platelet-activating factor- acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002; 43: 256- 263.



## Angioplastía coronaria ambulatoria seguida de telemonitoreo post alta en pacientes estables

Nicolás Veas, Osvaldo Pérez, Manuel Méndez, Dante Lindefeld, José Luis Winter, Alejandro Martínez.

Laboratorio de Hemodinamia Hospital Dr. Sótero del Río.  
Santiago Chile.

Recibido el 15 de mayo de 2015 / Aceptado 30 de junio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 113-119

**Introducción:** La angioplastía coronaria ambulatoria (APA) es habitualmente realizada, bajo ciertos criterios de seguridad y selección de pacientes. Nuestro objetivo fue realizar monitoreo telemédico en todas las angioplastías ambulatorias, durante tres días posterior al procedimiento.

**Método:** Análisis prospectivo de las angioplastías ambulatorias realizadas en el Hospital Dr. Sótero del Río entre Marzo y Octubre del 2014. Se excluyó angioplastías de tronco coronario izquierdo, bifurcaciones, en contexto de síndrome coronario agudo y falla cardíaca. Se realizó monitoreo de presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, electrocardiograma (ECG) abreviado (D2 largo), presencia de síntomas, complicaciones del sitio de punción y adherencia a medicamentos durante 3 días. Se dispuso de alertas protocolizados para cada ítem, en una plataforma de monitoreo telemédico 24/7. En el análisis se consideró género, edad, factores de riesgo cardiovascular clásicos, medicamentos, presencia de síntomas, signos vitales, complicaciones del sitio de punción, rehospitalizaciones, tamaño del stent, vaso tratado y morbimortalidad.

**Resultados:** Se realizaron 52 APA, susceptibles de ingresar al programa de monitoreo. Todas fueron realizadas por vía radial. Un 68% de sexo masculino, edad promedio de 60,4 años, hipertensos 67%, diabéticos 29%,

dislipidémicos 37%, fumadores 45% con antecedentes familiares de cardiopatía coronaria 14%, angioplastía previa 53%, cirugía de revascularización previa 3,8%. Todos los procedimientos se efectuaron vía transradial. 23% recibió más de 1 stent. Ningún paciente presentó complicaciones durante el procedimiento y el resultado angiográfico final fue satisfactorio. Durante la monitorización, 8 pacientes presentaron alza de presión arterial, uno de los cuales fue resuelto en el servicio de urgencia, mientras que en los restantes se ajustó la dosis de medicamentos mediante consulta telefónica. Cuatro pacientes tuvieron dolor torácico, 3 de ellos citados a control el día siguiente con ECG y en solo 1 se decidió nuevo estudio coronario, la cual demostró Stent permeable, sin evidencia de complicaciones. Ocho pacientes tuvieron complicaciones del sitio de punción, pero en un sólo caso fue hematoma, resuelto espontáneamente y en los 7 restantes dolor u hormigueo. No se registraron complicaciones mayores, como trombosis intra stent, accidentes cerebrovasculares o muerte.

**Conclusión:** La monitorización cardíaca post angioplastía ambulatoria en pacientes coronarios estables parece una herramienta muy útil, que permite conocer la real evolución de los pacientes en su domicilio después del procedimiento y, además, corregir eventuales complicaciones. En este grupo ningún paciente presentó alguna complicación grave.

### Correspondencia:

Dr. Nicolás Veas Paredes  
Laboratorio de Hemodinamia Hospital Sótero del Río.  
Av Concha y Toro 3459, 4to piso. Laboratorio de Hemodinamia.  
Santiago, Chile. CP 8330024.  
nicoveas@gmail.com



## Safety of Ambulatory Coronary Angioplasty followed by tele-monitoring for 3 days after discharge

**Background:** Ambulatory coronary angioplasty (A-PTCA) has been performed in adequately selected patients. Our aim was to evaluate the feasibility and safety of adding post discharge tele-monitoring in patients undergoing A-PTCA

**Methods:** Patients undergoing A-PTCA at Hospital Sotero del Rio (Santiago, Chile) from March to April 2014 were prospectively selected for addition of tele-monitoring. Patients with main left disease, lesions at bifurcations, those with evolving acute coronary syndromes, and those with heart failure were excluded. Tele monitoring for 3 days included arterial blood pressure, heart rate, arterial oxygen saturation, abbreviated (Lead II) ECG, symptoms, evaluation of puncture site and adherence to drug therapy. Pre designed continuous alerts were set in the monitoring system. Demographic and angiographic characteristics were recorded.

**Results:** in 52 procedures inclusion and exclusion criteria were fulfilled and patients were included in the study. Mean age was 60.4 years old and 68% were males. Hypertension was present in 67%, diabetes

en 29%, dyslipidemia in 37%, and 45% smoked. 53% had prior PTCA and 3.8% prior CABG. PTCA was performed via the radial artery in all patients and 32% received more than 1 stent. No patient developed complications during or immediately after PTCA. Angiographic result was satisfactory in all subjects. During tele-monitoring 8 patients presented high blood pressure: one was derived to the ER, all others had their medications appropriately adjusted. Four patients reported chest pain, and after EKG one was referred for coronary angiography, which showed a patent stent. 8 patients reported alterations at the puncture site, a small hematoma was present in one and just pain in the rest. There were no major complications, CVA or death.

**Conclusion:** Tele-monitoring after A-PTCA in stable coronary patients appears to be useful in detecting events or complications, a small proportion of them requiring only treatment adjustments via telephone contact. No patient developed significant complications.

**Keywords:** coronary angioplasty, ambulatory monitoring



## Introducción:

En los últimos años existe un incremento sostenido de la patología cardiovascular, aumentando de forma significativa las intervenciones por enfermedad coronaria. Esto implicaría contar con un mayor número de camas en el sistema de salud nacional. Para enfrentar esta situación se han establecido estrategias de procedimientos ambulatorios en todo el mundo y en diferentes especialidades médicas, permitiendo así una mayor utilización de las camas hospitalarias disponibles.

La angioplastia coronaria, desde su surgimiento hace 30 años atrás, se ha transformado en el procedimiento más frecuente en cardiología intervencional. La tasa de angioplastias en el Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO) es de 450 angioplastias por millón de habitantes, en España es de 1.400 por millón de habitantes y en Alemania la tasa es de 4.000 por millón de habitantes, lo que nos hace suponer que la tendencia es a aumentar nuestro número de procedimientos. Además, la factibilidad y la seguridad de las angioplastias han ido mejorando en forma exponencial. Es así como las complicaciones agudas son cada vez menos frecuentes y más aún en pacientes electivos<sup>1-2</sup>. La mayoría de las complicaciones agudas ocurren entre las primeras 4 a 6 horas post procedimiento, variando de un 2 a 25% dependiendo del centro y del volumen de procedimientos<sup>3</sup>. El surgimiento de los Stents asociado a la terapia antiagregante dual actual, ha logrado que el riesgo de trombosis subaguda sea inferior al 1% y la oclusión aguda por disección ha llegado a ser mínima<sup>1</sup>. Por otro lado, las complicaciones hemorrágicas se han logrado controlar de mejor manera, y se deben principalmente a altas dosis de antitrombóticos, uso de antiagregantes e introductores mayores a 6 French. El aumento de la utilización de la vía trans radial también ha logrado disminuir las complicaciones del sitio de punción, así como una menor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos<sup>1-2</sup>.

Por las consideraciones anteriores se ha desarrollado a nivel mundial la angioplastia coronaria ambulatoria (APA). Esta se realiza bajo ciertos criterios de seguridad y con una selección adecuada de pacientes quienes se mantienen en observación en el laboratorio de hemodinamia por 4 a 6 horas post procedimiento. Se han evidenciado buenos resultados descritos en numerosos artículos y 2 meta-análisis publicados hace pocos años<sup>3-4</sup>. En ellos no se ha demostrado que el permanecer una noche hospitalizado mejore los "outcomes" en morbimortalidad.

En nuestra institución se realizan alrededor de 900 angioplastias al año, con listas de esperas prolongadas. Es frecuente observar suspensión de procedimientos por falta

de camas. Dado lo anterior surge nuestro interés de realizar APA pero, a diferencia de otros centros, incluyendo telemonitoreo, que permite estar en contacto con los pacientes post procedimiento y pesquisar cualquier complicación que se presente los primeros días.

## Objetivos:

**Objetivo general:** Evaluar la factibilidad y seguridad de telemonitoreo post alta en pacientes coronarios estables sometidos a angioplastia.

**Objetivos específicos:** Evaluar pacientes seleccionados para APA dados de alta el mismo día y que son controlados con telemonitoreo por 3 días a partir del alta. En ellos se obtendrá información acerca de: adherencia a terapia, parámetros hemodinámicos (PA) y FC, electrocardiográficos (D2 largo; presencia de complicaciones del procedimiento y del sitio de punción).

**Objetivos secundarios:** Pesquisar dolor torácico y dificultad respiratoria, y determinar la necesidad de evaluación precoz en un policlínico dedicado.

## Métodos:

Se efectuó un análisis prospectivo de APA realizadas en el laboratorio de hemodinamia del Hospital Dr. Sótero del Río entre Marzo y Octubre del 2014. Los pacientes provienen de las comunas de La Florida y Puente Alto. Durante 3 días se utilizó un sistema de telemonitoreo (Accuhealth@) con el cual se realizó monitoreo de presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, ECG abreviado (D2 largo). Se detectó la presencia de síntomas, complicaciones del sitio de punción y adherencia a medicamentos. Se dispuso de alertas protocolizados para cada ítem, en una plataforma de monitoreo telemédico 24/7 y se evaluó cada control por cardiólogo del equipo de hemodinamia. El control incluyó contacto telefónico indagando la presencia de dolor torácico, dificultad respiratoria, estado del sitio de punción e ingesta de medicamentos.

En el análisis se consideró características basales tales como género, edad, y factores de riesgo cardiovascular. Se evaluó la indicación del estudio, características del procedimiento, angiografía basal y post angioplastia. En el seguimiento se evaluó rehospitalizaciones, controles ambulatorios, complicaciones del procedimiento y mortalidad. Se consideró como angioplastia exitosa aquella que finalizó con flujo TIMI 3, que no presentó fenómenos de slow flow o no-reflow ni imagen de disección coronaria, que no tuvo complicaciones hemodinámicas durante el procedi-



miento y no presentó dolor torácico o cambios en el electrocardiograma durante la observación post angioplastía en el laboratorio.

**Los criterios de inclusión fueron:** lesiones coronarias tipo A o B; creatinina menor a 1.5 mg/dl; acceso por vía radial; FE mayor a 30%; y éxito de la angioplastía (ya definido).

**Los criterios de exclusión fueron:** edad mayor a 80 años; presencia de IAM en los 5 días previos a la angioplastía; trombolisis reciente; shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca descompensada; angioplastías complejas tales como de TCI, bifurcación, multivaso; inestabilidad hemodinámica y arritmias peri procedimiento.

**El protocolo incluyó:** 1. Selección del paciente, de acuerdo a criterios señalados; 2. Obtención del consentimiento informado; 3. entrenamiento del paciente realizado por el equipo de hemodinamia y por el equipo del telemonitorio; 4. Verificación de aspectos críticos para la comunicación: comprensión del paciente, red de Internet en casa del paciente; Entrega y retiro de los equipos a cargo de la empresa; 6. Aporte de Aspirina 100mg y Clopidogrel 75mg por al menos 1 semana.

#### Telemonitorio:

A cada paciente se le entregó un Kit (Figura 1) y se le explicó al paciente y a un familiar responsable el modo de utilización. El Kit está compuesto por un Monitor de Telesalud y un conjunto de sensores configurado para los requerimientos de evaluación post angioplastía. Los sensores se comunican con el monitor vía inalámbrica y éste a su vez se comunica con el centro de telemonitoreo a través de un chip telefónico integrado.

Se programaron criterios de alertas y alarmas (Tabla 1). El ECG fue informado por cardiólogo de turno quien deberá informar con urgencia de ser necesario (Tabla 2). Al tercer día, completado el monitoreo, la empresa a cargo retiró el Kit.

#### Resultados:

En el período descrito, se realizaron 1131 estudios coronarios y 549 angioplastías, de las cuales 285 fueron angioplastías primarias. Se reclutaron 82 pacientes con angioplastía que cumplieron los criterios para ser incluidos en el protocolo y que correspondieron al 31% de las angioplastías no primarias.

Con respecto a las características basales hubo 68% de hombres, y la edad promedio del grupo fue 58 +/-12 años.

Figura 1: Monitor del Kit de telemonitoreo.



Tabla 1: Criterios de alerta y alarma para ser notificados.

ALERTA: LLAMADO A RESIDENTE DE HEMODINAMIA	ALARMA: LLAMADO A RESIDENTE Y PACIENTE. INFORMAR: "ESTAMOS AVISANDO A SU MÉDICO POR"
FC <50 ó >100.	FC <50 ó >100 + Sintomatología
PA <85/60	PA <85/60 + Sintomatología
PA >160/100	PA >160/100 + Sintomatología
	Sat O <sub>2</sub> <90%
	Dolor Torácico
	Enfriamiento de la mano, sangramiento o aumento de volumen en sitio de punción
Disnea en Reposo	

La hipertensión estaba presente en 67%, diabetes en 29%, dislipidemia en 37%, condición de fumador en 45%, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria en 14%, angioplastía previa en 53%, y cirugía de revascularización previa en 3,8%.

**Características del procedimiento:** Se realizó en todos los casos por vía transradial con vaina 6 French (Terumo MR). Como catéteres diagnósticos se usaron Judkins izquierdo y derecho 5 French. Se usó heparina 100U/kg; se administró verapamilo y nitroglicerina de ser necesario. El medio de contraste fue Opti Grade (MR). Se retiró el introductor con compresión con Tensoplast (MR). Se monitoreó al paciente por 6 horas en el laboratorio de hemodinamia. Ninguno de los pacientes reclutados presentó alguna o complicación inmediata que impidiera el alta precoz.



Tabla 2: Alteraciones del ECG a notificar.

ECG:	
FA (Se informa sólo si es de comienzo reciente)	FA + Sintomas
Bigeminismo	Bigeminismo + Sintomas
Taquicardia Ventricular	Taquicardia Ventricular + Sintomas
Nuevo Supradesnivel	
Nuevo Infradesnivel	

**Indicación de estudio coronariográfico:** El 37% la indicación fue un vaso pendiente estudiado por infarto previo. El 28% por angina crónica estable, el 21% por algún test de isquemia positivo y el 14% por angina inestable mayoritariamente provenientes del Servicio de urgencia.

**Características Angiográficas Basales:** 45% correspondía a lesiones Tipo A, 40% a lesiones Tipo B1 y sólo 15% a lesiones Tipo B2. El 42% correspondió a lesiones de la arteria descendente anterior, 33% a la arteria coronaria derecha 20% a arteria circunfleja y el 5% restante a arteria diagonal.

**Características Angiográficas post Angioplastia:** 23% recibió más de 1 stent. El diámetro máximo fue de 4.0mm y el mínimo 2.75. La longitud máxima fue de 38mm y la mínima de 12mm. El 30% fue Stent liberador de droga. En 60% de las intervenciones se efectuó predilatación y en 38% post dilatación. Ningún paciente presentó complicaciones durante el procedimiento y el resultado angiográfico final fue satisfactorio, catalogado como exitoso con flujo TIMI 3 en todos los casos.

**Telemonitoreo:** Se logró realizar en todos los paciente reclutados. No existió problemas con la educación del paciente en domicilio. Todos lo familiares refirieron entender el protocolo y lo aplicaron a la perfección. En sólo 3 paciente hubo problemas en la toma del ECG el cual fue corregido. Durante la monitorización 8 pacientes presentaron alza de presión arterial, uno de los cuales fue resuelto en el servicio de urgencia, mientras que en los restantes se ajustó la dosis de medicamentos mediante consulta telefónica. Cuatro pacientes tuvieron dolor torácico, 3 de ellos citados a control el día siguiente con ECG. En solo 1 se decidió nuevo estudio coronario, que demostró stent per-

meable, sin evidencia de complicaciones. Ocho pacientes tuvieron algún tipo de complicación del sitio de punción, pero en solo un caso fue un hematoma menor a 5cm, resuelto espontáneamente; en los 7 restantes se trató solo de dolor u hormigueo que cedió con paracetamol. No se registraron complicaciones mayores, como trombosis intra stent, accidentes cerebrovasculares, hemorragias o muerte. La comunicación entre el personal del monitoreo y los facultativos siempre fue expedita con respuesta precoz. Ante cualquier duda, alerta, alarma o ECG alterado se contactó al cardiólogo de forma inmediata.

**Seguimiento:** Todos los pacientes fueron evaluados en un policlínico dedicado de angioplastia dentro del mes post APA. Durante el seguimiento no hubo muertos, infartos, ni accidentes vasculares. No se registraron complicaciones en el sitio de punción ni complicaciones hemorrágicas. El 100% refirió sentirse seguro y en contacto con el cardiólogo durante la monitorización. Todos ellos repetirían la experiencia de ser necesario. Se evidenció un 100% de adherencia a la doble antiagregación. El telemonitoreo permitió que el cardiólogo tratante ajustara las dosis de antihipertensivos de ser necesario durante el control en policlínico.

### Discusión:

El presente trabajo indica que la APA puede realizarse en forma segura efectuando una adecuada selección de los pacientes siguiendo los criterios señalados en la sección.

### Métodos

Diversos estudios<sup>2-5-6</sup> y el Meta-análisis de Abdelaal et al<sup>3</sup> y Brayton et al<sup>4</sup> confirman que la APA es factible y probablemente será agregada como indicación en las futuras guías de angioplastia. Tanto en los estudios observacionales como en los randomizados no hubo diferencias significativas entre los pacientes con APA y los que permanecían hospitalizados por una noche en lo que respecta a mortalidad, rehospitalizaciones, y complicaciones del procedimiento<sup>3-4</sup>.

Las tasas de eventos adversos mayores (MACE) fueron aún menores cuando se excluyeron los pacientes tratados por vía trans femoral (RAO)<sup>3</sup>. Por otra parte, la oclusión subaguda del Stent ocurre entre los días 2 y 7 luego del procedimiento, período que es posterior al alta de los pacientes no ambulatorios<sup>1</sup>. La mortalidad intrahospitalaria por angioplastia electiva actualmente es 0,2%, mientras que por anginas estables es de 0,02%. La tasa de sangrado es de 0,42% y las complicaciones vasculares alcanzan un 0,25% y es probable que estas cifras sean aún menores en



los próximos años<sup>1-3</sup>. Por lo tanto, la observación por una noche no otorga mayor seguridad. Actualmente los centros son en su mayoría de mayor volumen, lo que hace que el operador tenga más experiencia en este tipo de procedimientos.

En nuestro protocolo no evidenciamos complicaciones mayores, presumiblemente relacionada con la buena selección de los pacientes y al alto número de angioplastías realizadas por operador. El HDSR tiene una población asignada de 1.700.000 siendo la más grande a nivel hospitalario en Chile. En el laboratorio de hemodinamia se realizan alrededor de 900 angioplastías al año. Con 3 operadores fijos, hace que sean alrededor de 300 angioplastías al año por operador. Lamentablemente, las listas de espera son altas, con retardo de 1 a 2 meses desde indicada la coronariografía. La unidad coronaria, por otro lado, presenta una ocupación del 92%, generando muchas veces tener que suspender angioplastías electivas. La APA nos ha permitido aumentar el número de pacientes, mejorar la atención al usuario y lograr disminuir la lista de espera, así como también mejorar la atención de los pacientes hospitalizados en servicio de urgencia. Es fundamental potenciar las redes de apoyo y accesos a la salud de poblaciones con bajos ingresos como la nuestra. Los pacientes se sintieron seguros al ser dados de alta con un sistema de telemonitoreo, lo que mejora la relación médico paciente y optimiza la adherencia a la terapia médica.

En nuestro conocimiento, esta es la primera experiencia

de angioplastía ambulatoria con telemonitoreo. Una muy buena experiencia de APA fue publicada en nuestro país por Dauvergne C. et al<sup>2</sup> con excelentes resultados, pero sin la monitorización post alta. El poder garantizar la seguridad del paciente nos permitirá en un futuro aumentar el número de prestaciones y así mejorar los accesos a angioplastías sin tener la necesidad y dependencia de aumentar el número de camas hospitalarias. Aunque el número de pacientes que presentamos no es grande, los resultados obtenidos sugieren que el procedimiento utilizado será importante para mejorar la salud pública y disminuir los costos de las prestaciones en beneficio de las personas.

### *Conclusiones:*

La monitorización cardíaca post angioplastía ambulatoria parece una herramienta muy útil, pues permite conocer la real evolución de los pacientes en domicilio después de una angioplastía ambulatoria y, además, corregir las complicaciones de presentarse. En este grupo ninguno de estos pacientes presentó alguna complicación grave. Del punto de vista de salud pública se vuelve una herramienta útil, generando mayor número de prestaciones con un beneficio claro para la población asignada y sin un riesgo mayor para el paciente.

Es importante que otros centros de hemodinamia con alto volumen de angioplastía se unan con el fin de beneficiar a grupos sociales de menores ingresos y con peores accesos a la salud.



## **Bibliografía:**

- 1.- DEHMER GJ, WEAVER D, ROE MT, MILFORD-BELAND S, FITZGERALD S, HERMANN A, et al. A Contemporary View of Diagnostic Cardiac Catheterization and Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2017-31
- 2.- DAUVERGNE C, DOBERTI G, RIESCO B, JARA JV, URIARTE P, PÉREZ V, et al. Seguridad de la angioplastia coronaria ambulatoria por vía transradial: Experiencia de un centro. *Rev Chil Cardiol*. 2012; 31: 90-95.
- 3.- ABDELAAL E, RAO SV, GILCHRIST IC, BERNAT I, SHROFF A, CAPUTO R, et al. Same-Day Discharge Compared With Overnight Hospitalization After Uncomplicated Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2013; 6: 99-112.
- 4.- BRAYTON KM, PATEL VG, STAVE C, DE LEMOS JA, KUMBHANI DJ. Same-Day Discharge After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 275-285.
- 5.- PATEL M, KIM M, KARAJGIKAR R, KODALI V, KAPLI-SH D, LEE P, et al. Outcomes of Patients Discharged the Same Day Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010; 3: 851-858.
- 6.- JABARA R, GADESMAR R, PEMDYALA L, CHRONAS N, CRISCO L, KING SB, et al. Ambulatory discharge after transradial coronary intervention: Preliminary US single-center experience (same-day transradial intervention and discharge evaluation, the STRIDE Study). *AM Heart J* 2008; 56: 1146-6.
- 7.- SLAGBOOM T, KIEMENEIJ F, LAARMAN GJ, VAN DER WIEKENT R. Outpatient coronary angioplasty: feasible and safe. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 421-7.





## Investigación Básica

# El efecto anti-hipertensivo de Angiotensina-(1-9) es mediado por aumento temprano de la diuresis y natriuresis

Jackeline Moya<sup>1</sup>, Ulises Novoa<sup>2</sup>, Nicolás Escudero<sup>1</sup>, Víctor Barrientos<sup>3</sup>, Mario Chiong<sup>4</sup>, Sergio Lavandero<sup>4,5</sup>, Luis Michea<sup>3</sup>, Jorge Jalil<sup>1</sup>, María Paz Ocaranza<sup>1,6</sup>.

<sup>1</sup> División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup> Departamento de Cs. Básicas Biomédicas, Universidad de Talca

<sup>3</sup> Laboratorio de Fisiología Integrativa, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

<sup>4</sup> Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Centro de Estudios Moleculares de la Célula, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas & Facultad de Medicina, Universidad de Chile

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine (Cardiology Division), University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

<sup>6</sup> Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 17 de agosto de 2015 / Aceptado 2 de septiembre de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 120-129

**Introducción:** Angiotensina (Ang)-(1-9) posee propiedades anti-hipertensivas y efecto protector a nivel cardiovascular en ratas hipertensas. Sin embargo, se desconoce si estos efectos están asociados a un mecanismo de desbalance de sodio a nivel renal.

**Objetivo:** Determinar si el efecto anti-hipertensivo de Ang-(1-9) está asociado a un mecanismo diurético-natriurético.

**Método:** Ratas macho Sprague Dawley (200 ± 10g) fueron aleatorizadas para recibir Ang II (400 ng/kg/min) vía bomba osmótica. Como control se utilizaron ratas con operación sham (n=18). Después de 2 semanas desde la instalación de bomba, las ratas Sham e hipertensas fueron randomizadas para recibir vehículo (n=10), Ang-(1-9) (602 ng/kg/min, n=17) o una co-administración de Ang-(1-9) y A779 (100 ng kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>, n=7 bloqueador del receptor MAS) por 2 semanas.

### Resultados:

Se determinó la presión arterial sistólica (PAS), masa ventricular relativa (MVR), área y perímetro de los cardiomiocitos (AC y PC) y la fracción volumétrica

de colágeno total (FVCT). Para evaluar la diuresis y natriuresis se utilizaron ratas normotensas que fueron randomizadas para recibir vehículo (n=8) o Ang-(1-9) (600 ng·Kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, n=8) por 6 días. Se observó un incremento significativo (p<0.05) de PAS (33%), MVR (17%), AC (64%), PC (20%), FVCT (46%). La administración crónica de Ang-(1-9) disminuyó PAS (20%), MVR (13%), AC (35%), PC (20%) y FVCT (20%). Estos efectos no fueron mediados por el receptor MAS. Al comparar las ratas normotensas tratadas con vehículo o Ang-(1-9), se observó un aumento significativo de la diuresis y natriuresis en los días 2 y 3 en los animales con infusión de Ang-(1-9).

**Conclusión:** Ang-(1-9) reduce la hipertensión y el remodelamiento cardíaco en ratas hipertensas. En animales normotensos se demostró que el tratamiento con Ang-(1-9) induce diuresis y natriuresis. Este es el primer reporte que señala que el efecto de Ang-(1-9) está asociado a una regulación del sodio a nivel renal.

**Financiamiento:** Fondef D11I1122, Fondap 15130011.

### Correspondencia:

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



## Cardiac Arrest associated to Intramural Hematoma of the Anterior Descending Coronary Artery

Angiotensin-(1-9) has anti-hypertensive properties and protective cardiovascular effect in hypertensive rats. However, it is unknown whether its effects are related to a kidney mechanism to balance sodium.

**Aim:** To determine if the anti-hypertensive effect of Ang-(1-9) is associated to a diuretic-natriuretic mechanism.

**Method:** Sprague Dawley male rats (200±10 grs) were randomized to receive Angiotensin II by osmotic pump (400 ng/kg/min). Sham operated rats were utilized as control (n=18). Two weeks after pump setting, Sham rats with hypertension were randomized to receive placebo (n=10), Ang-(1-9)(602 ng/kg/min, n=17) or Ang-(1-9) plus A779 (Ang-(1-7) Receptor Mas blocker, 100ng/kg-1min-1, n=7) co-administration for two weeks. Arterial systolic pressure (PAS), ventricular relative mass (MVR), cardiomyocytes area and perimeter (AC and PC) and total collagen volume fraction (FVCT) were measured. Normotensive rats were utilized to evaluate diuresis and natriuresis which

were randomized to receive placebo (n=8) or Ang-(1-9) (600ng/kg-1/min-1, n=8) for six days.

**Results:** It was observed a significant rise ( $p<0.05$ ) of PAS (33%), MVR (17%), AC (64%), PC (26%), FVCT (46%) was observed. Chronic administration of Ang-(1-9) reduced PAS (20%), MVR (13%), AC (35%), PC (20%) and FCVT (20%). All those effects were not mediated by Mas receptor. A significant raise was observed of diuresis and natriuresis at the second and third day of treatment in rats receiving Ang-(1-9) in comparison with normotensive rats treated with placebo.

**Conclusion:** Ang-(1-9) reduces hypertension and cardiac remodeling in hypertensive rats. Ang-(1-9) induces natriuresis and diuresis in normotensive rats. This is the first report showing that Ang-(1-9) is associated to sodium balance in the kidney.

**Keywords:** Hypertension arterial; Renin-Angiotensin System; Angiotensin (1-9); Diuresis; Natriuresis.



## Introducción:

El desbalance del Sistema Renina Angiotensina (SRA) es uno de los principales factores fisiopatológicos asociados al desarrollo de la hipertensión (HTA)<sup>1</sup> Específicamente, la sobreactivación de la vía clásica del SRA conformada por la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) y su producto angiotensina (Ang) II. La Ang II al unirse a su receptor AT1 (RAT1) activa las vías de señalización que desencadenan un aumento de la presión arterial (PA) y cambios celulares, no celulares y funcionales en los distintos tejidos blanco como corazón y vasos, entre otros<sup>2</sup>. El descubrimiento de la ECA homóloga (ECA2)<sup>3,4</sup> estableció una vía paralela del SRA. En esta vía, ECA2 compete con ECA por la hidrólisis de Ang I para formar Ang-(1-9)<sup>4</sup>, además ECA2 produce Ang-(1-7), a partir de Ang II<sup>5-6</sup>. Hasta la fecha, la mayor parte de la evidencia se ha basado en Ang-(1-7), péptido con propiedades antagónicas a los efectos vasopresor, proliferativo, profibrótico, y protrombótico de Ang II<sup>7</sup>. Estudios experimentales y clínicos han demostrado el papel del eje Ang-(1-7)/ECA2/MAS en el balance de la presión arterial y en la regulación de la función CV y renal<sup>8</sup>. Evidencias adicionales sugieren que la disminución en la expresión y actividad del eje clásico vasopresor del SRA puede ser un factor crítico en mediar la progresión de la enfermedad CV y renal. Por lo tanto, estos antecedentes proponen un rol contrarregulador del eje Ang-(1-7)/ECA2/MAS hacia el eje ECA/Ang I/receptor AT1 en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRA)<sup>7-8</sup>.

Respecto a Ang-1-9, en estudios previos realizados por nuestro grupo hemos propuesto que el péptido Ang-(1-9) podría actuar como un contrarregulador de Ang II más efectivo que Ang-(1-7)<sup>9-10</sup>. Además, hemos determinado que Ang-(1-9) previene el desarrollo de hipertrofia cardíaca in vitro e in vivo, independiente del receptor de Ang-(1-7), MAS<sup>10</sup>. En otro estudio hemos observado una disminución significativa de los niveles de Ang-(1-9) y de ECA2 en la pared aórtica en el modelo de animales con HTA y remodelamiento cardiovascular hipertensivo<sup>11-12</sup>.

Nuestros primeros resultados del efecto de Ang-(1-9) sobre la HTA se observó en el modelo experimental de ratas con HTA mediante infusión de Ang II<sup>13</sup> y en el modelo de ratas con niveles génicamente determinados de Ang II<sup>14</sup>. En tales estudios, la administración crónica de Ang-(1-9) previno y disminuyó la HTA y el remodelamiento cardiovascular secundario. Tales efectos de Ang-(1-9) fueron directos y no mediados por Ang-(1-7)<sup>13-14</sup>. Estos hallazgos, sumado a que Ang-(1-9) es parte de un eje opuesto al SRA clásico, apoyan el concepto de que Ang-(1-9) podría

ser un importante blanco terapéutico para el tratamiento de la HTA. Por el momento, se desconoce si su efecto anti-hipertensivo está asociado a un mecanismo diurético-natriurético. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar si el efecto anti-hipertensivo de Ang-(1-9) está asociado a un mecanismo diurético-natriurético.

## Materiales y métodos

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

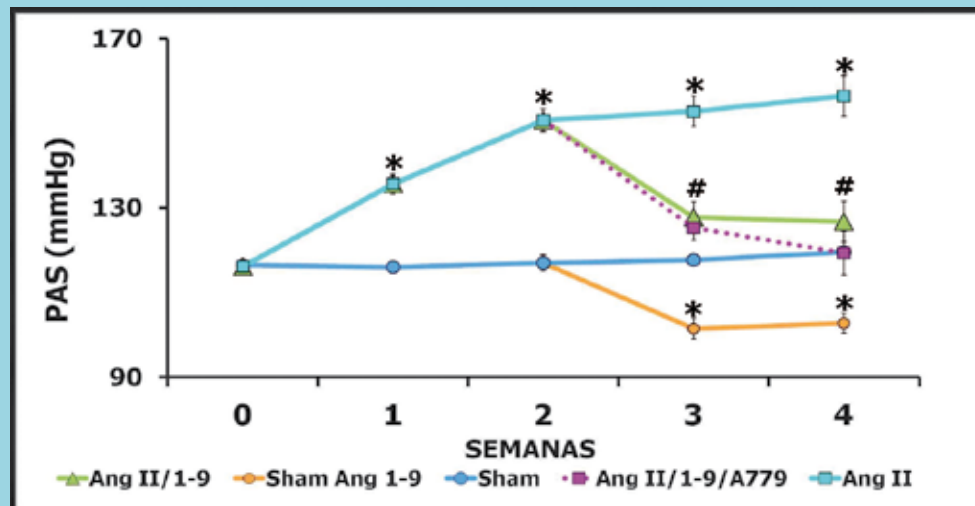
**1. Modelo experimental de hipertensión:** Ratas macho Sprague Dawley de 200±10 g se randomizaron a recibir suero fisiológico (Sham, control normotenso) o Ang II (400 ng/kg min) por bomba osmótica vía yugular<sup>15</sup>. Después de 2 semanas desde la primera bomba Alzet, las ratas Sham o Ang II fueron randomizadas para recibir en el caso de las Sham, Ang-(1-9) (602 ng/Kg min). MientSRA que las ratas hipertensas con PAS≥ 140 mmHg se randomizaron para recibir Ang-(1-9) (602 ng/Kg min) o una coadministración de Ang-(1-9) y A779 (100 ng/Kg min y antagonista del receptor MAS de Ang-(1-7)) a un flujo de 0.5 L/hr por 2 semanas mediante una minibomba Alzet.

**2. Modelo experimental para medir diuresis/natriuresis:** Para determinar si el mecanismo de Ang-(1-9) podría implicar una acción diurética se evaluó la diuresis y natriuresis en ratas controles. Para esto se usaron ratas macho Sprague Dawley normotensas de 200±10 g, las que fueron alimentadas con una dieta estándar que contenía NaCl 2,3 g/kg. Tres días antes de iniciar el protocolo experimental, las ratas se colocaron en jaulas metabólicas por 48 hoSRA, para adaptación. Para determinar la diuresis y excreción basal de sodio urinario se colectó la orina de 24 hoSRA. Posteriormente, las ratas fueron randomizadas a recibir vehículo o Ang-(1-9) [600 ng·Kg·1·min<sup>-1</sup>] por 6 días infundidos por bomba osmótica Alzet conectada a la yugular del animal. La orina diaria se colectó por 5 días, empezando 24 hoSRA después de la implantación de la mini bomba osmótica.

**3. Parámetros hemodinámicos:** La PAS fué medida semanalmente a través de un método indirecto no invasivo CODA 2 tail-cuff<sup>16</sup>. También se evaluó semanalmente la masa corporal (MC) de los animales. Después que los animales fueron eutanasiados, se midió la masa ventricular



Figura 1. Efecto de la administración crónica de Ang-(1-9) en la presión arterial sistólica de ratas con HTA inducida con Ang II. Abreviaturas: PAS = Presión Arterial Sistólica, Sham = ratas normotensas, Sham Ang 1-9= ratas normotensas tratadas con Ang-(1-9), Ang II = modelo hipertenso por administración de Angiotensina II, Ang II/1-9 = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9), AngII/1-9/A779 = ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9) + A779. Los cambios de PAS en cada grupo fueron determinados por un método tail-cuff. Grafico de PAS en el transcurso de las 4 semanas de tratamiento. Los resultados fueron graficados según el promedio  $\pm$  SEM. N= 7-11. \*  $p \leq 0,05$  Sham y #  $p \leq 0,05$  Ang II; después de ANOVA para comparación entre grupos.



(MV) y el largo de la tibia (LT), para determinar la masa ventricular relativa (MVR)

**4. Obtención de tejidos:** Los animales se anestesiaron con Ketamina (35mg/Kg peso) y Xilacina (7mg/Kg peso), vía intra peritoneal. El corazón se extrajo rápidamente y se lavó exhaustivamente en suero fisiológico, se congeló en nitrógeno líquido y se guardó a  $-800C$  hasta su procesamiento. Además, parte del miocardio fue fijada en Bouin, desde donde se obtuvieron cortes de tejido ventricular<sup>17</sup>.

**5. Análisis morfométrico de hipertrofia cardíaca:** Cortes tSRAversales de  $5 \mu m$  de grosor, se tiñeron con Hematoxilina-Eosina. Las imágenes fueron tomadas mediante una cámara acoplada a un microscopio (Nikon eclipse E400) y cuantificadas utilizando un software (Nis-Element). Se midió el área de los cardiomiocitos (AC,  $\mu m^2$ ) y perímetro de los cardiomiocitos (PC,  $\mu m$ )<sup>18</sup>. Se analizaron al menos 70 imágenes celulares por animal, las que se seleccionaron aleatoriamente. Además, el grado de hipertrofia cardíaca se evaluó de acuerdo a los parámetros de masa corporal (MC, gr) y masa ventricular (MV, gr).

**6. Análisis morfométrico de fibrosis cardíaca:** Cortes transversales de VI de  $5 \mu m$  de grosor fueron teñidos con rojo picosirio<sup>19-20</sup>. Las imágenes fueron captadas con una cámara digital acoplada a un microscopio. Con el

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

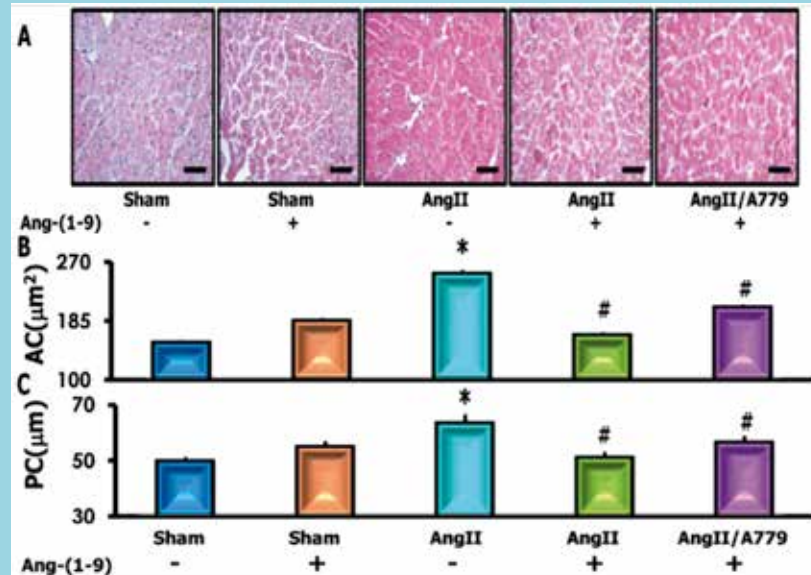
**7. Determinación de la concentración de sodio urinario.** Se determinó por un electrodo ion-selectivo (Kone-Lab20, Thermo Scientific).

**8. Expresión de resultados y análisis estadístico:** Los datos obtenidos se expresaron como promedio  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Cada grupo experimental estuvo constituido por N entre 7-12 animales. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante ANOVA de una vía, y test Newman keuls post hoc.

## Resultados

**1. Efecto de Ang-(1-9) en la HTA inducida por Ang II:** En los animales hipertensos se observó un aumento significativo de la PAS a partir de la primera semana (sem) post implantación de bomba Alzet en comparación al grupo Sham (Figura 1). La administración crónica de Ang-(1-

Figura 2. Evaluación de la hipertrofia cardíaca. Abreviaturas: S = ratas normotensas, S/Ang 1-9 = ratas normotensas tratadas con Ang-(1-9), Ang II = ratas hipertensas, Ang II/(1-9) = ratas hipertensas con infusión de Ang-(1-9), Ang II/(1-9)/A779 = ratas hipertensas con co-administración de Ang-(1-9)/A779. Se analizó el área y perímetro de los cardiomiocitos en cortes transversales ventriculares teñidos con hematoxilina-eosina (A). Se graficó el área (B) y perímetro (C) de los cardiomiocitos. Los datos fueron expresados según Promedio  $\pm$  SEM. N= 7-10, \*p  $\leq$  0,05 Sham, # p  $\leq$  0,05 Ang II, después de ANOVA para comparación entre grupos.



9) disminuyó significativamente la PAS en un 17% a la 1era sem post administración en comparación con los animales hipertensos. Estas disminuciones alcanzaron un 22% en la segunda sem post administración (Figura 1). La co-administración del bloqueo del receptor MAScon A779 también disminuyó la PAS en un 23% en comparación con los animales hipertensos por infusión de Ang II (Figura 1). La administración de Ang-(1-9) a los animales Sham produjo un efecto hipotensor disminuyendo en un 10% la PAS en comparación con su control normotenso.

## 2. Efecto del tratamiento en la Masa Corporal, Masa ventricular y Masa ventricular relativa de los animales:

La masa corporal (MC) no mostró diferencias significativas entre los distintos grupos experimentales. MientSRA que en la MC final se apreció una disminución significativa en los modelos coinfundidos con Ang II y Ang-(1-9) y Ang II, Ang-(1-9) y A779 vssu control normotenso e hipertenso ( $259 \pm 5$  y  $267 \pm 17$  vs  $318 \pm 8$  y  $305 \pm 12$ ). En comparación, las ratas normotensas tratadas con Ang-(1-9) no mostraron diferencias en la MC final respecto a ratas controles e hipertensas (Tabla 1). La masa ventricular (MV) y la MVR mostró un aumento significativo en las ratas hipertensas con respecto a las ratas sham (MV:  $1.15 \pm 0.01$  vs  $0.99 \pm 0.01$ , MVR:  $30.4 \pm 0.4$  vs  $25.9 \pm 0.4$ ). El tratamiento con Ang-(1-9) y con A779 mostró una disminución significativa de la MV y MVR en comparación con los animales hipertensos (MV:  $1.15 \pm 0.01$  vs  $0.99 \pm 0.02$  o  $0.95 \pm 0.05$ , MVR:  $30.4 \pm 0.4$  vs  $26.5 \pm 0.7$  o  $26.9 \pm 1.1$ ). No se

observaron diferencias entre los animales Sham/Ang-(1-9) y su control normotenso. El largo de la tibia no mostró diferencias entre los modelos experimentales (Tabla 1).

## 3. Efecto de Ang-(1-9) en la hipertrofia cardíaca:

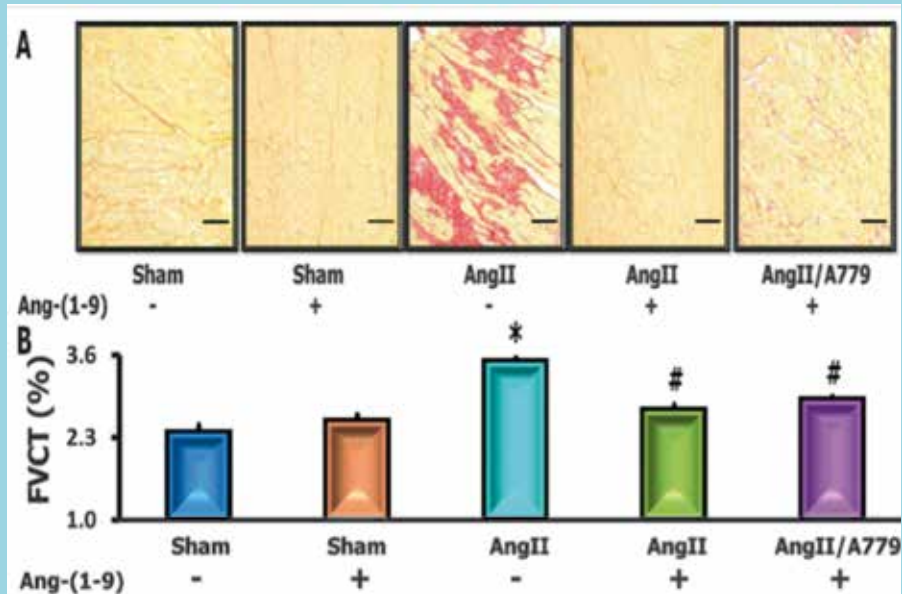
Los cortes de ventrículos (Figura 2 A), mostraron un aumento significativo en el AC y PC en las ratas hipertensas con respecto a las ratas normotensas (AC:  $253 \pm 3$  vs  $154 \pm 1 \mu\text{m}^2$ ; PC:  $63 \pm 3$  vs  $50 \pm 1 \mu\text{m}$ , respectivamente, (Figura 2 B y C)). Sin embargo, en las ratas hipertensas tratadas con Ang-(1-9) se observó una disminución significativa del AC y PC en comparación con las ratas hipertensas (AC:  $165 \pm 2$  vs  $253 \pm 3 \mu\text{m}^2$ ; PC:  $51 \pm 2$  vs  $63 \pm 3 \mu\text{m}$ , respectivamente, (Figura 2 B y C)). La coadministración de A779 no modificó el efecto antihipertrófico de Ang-(1-9) [AC:  $205 \pm 2$  vs  $253 \pm 3 \mu\text{m}^2$ ; PC:  $57 \pm 2$  vs  $63 \pm 3 \mu\text{m}$ , respectivamente, (Figura 2 B y C)]. Los animales normotensos que recibieron Ang-(1-9), mostraron un aumento del AC y PC en comparación a su control Sham (AC:  $186 \pm 1$  vs  $154 \pm 1 \mu\text{m}^2$ ; PC:  $55 \pm 1$  vs  $50 \pm 1 \mu\text{m}$ , respectivamente, (Figura 2 B y C)).

## 4. Ang-(1-9) en la fibrosis cardíaca:

En relación a la fibrosis cardíaca, los cortes de ventrículos (Figura 3A), mostraron un aumento significativo en el FVCT en los animales hipertensos en comparación con los animales normotensos ( $3.5 \pm 0.1$  vs  $2.4 \pm 0.2$  (Figura 3B)). Al tratar las ratas hipertensas con Ang-(1-9), se observó una reversión de la FVCT ( $2.8 \pm 0.2$  vs  $3.5 \pm 0.1$  (Figura 3B))



Figura 3. Efecto de la administración de Ang-(1-9) en la fibrosis cardíaca. Abreviaturas: S = ratas normotensas, S/ Ang 1-9 = ratas normotensas tratadas con Ang-(1-9), Ang II = ratas hipertensas. Ang II/(1-9)= ratas hipertensas con infusión de Ang-(1-9), Ang II/(1-9)/A779 = ratas hipertensas con coadministración de Ang-(1-9)/A779. Se determinó el porcentaje de colágeno en el ventrículo izquierdo en cortes transversales teñidos con rojo picosirius (A). Se graficó la fracción volumétrica de colágeno total (FVCT) (B) del ventrículo izquierdo. Los datos fueron expresados según Promedio  $\pm$  SEM. N= 7-10, \* $p \leq 0,05$  Sham, #  $p \leq 0,05$  Ang II, después de ANOVA para comparación entre grupos.



con respecto a las ratas hipertensas sin tratamiento. Los animales hipertensos que recibieron Ang-(1-9)/ A779 igualmente mostraron una disminución de la FVCT vs las ratas hipertensas tratados con vehículo ( $2.9 \pm 0.2$  vs  $3.5 \pm 0.1$ . Figura 3B). No se observaron diferencias en la FVCT en las ratas normotensas tratadas con vehículo y con Ang-(1-9) [ $2.4 \pm 0.2$  vs  $2.6 \pm 0.1$  Figura 3B].

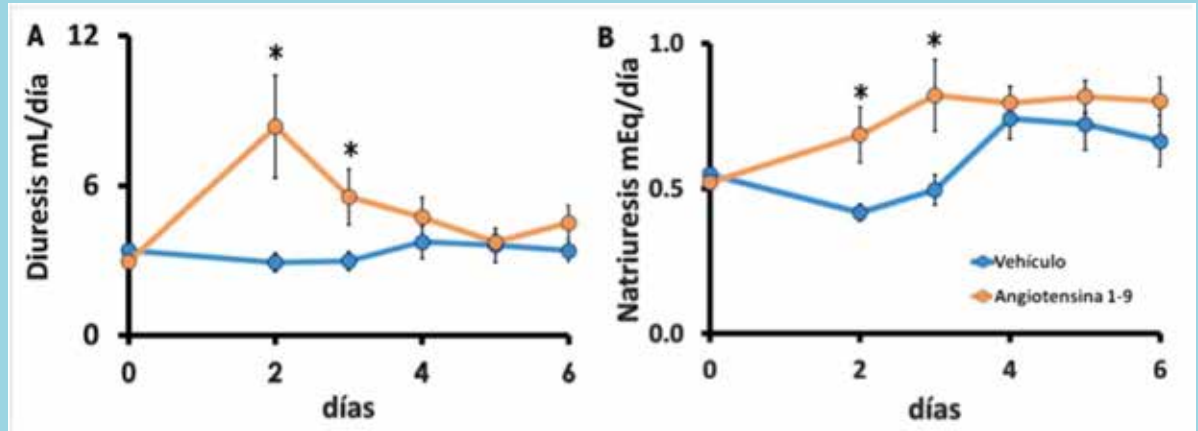
**5. Ang-(1-9) en la Diuresis y Natriuresis:** Las ratas normotensas tratadas con Ang-(1-9) mostraron un aumento significativo de la diuresis (Figura 4A) en los días 2, 3, y 6. Además se observó un aumento significativo de la natriuresis en el día 2 y 3 de la infusión con Ang-(1-9) (Figura 4B).

## Discusión

Los principales resultados de este estudio fueron: 1) La administración crónica de Ang-(1-9) ejerció un importante efecto de disminuir la PA tanto en ratas normotensas como hipertensas, 2) En ratas hipertensas, Ang-(1-9) revirtió el remodelamiento cardíaco, evaluado por hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo. 3) Los efectos de Ang-(1-9) serían directos y no por su transformación a Ang-(1-7), 4) En ratas normotensas sanas, la infusión aguda con Ang-(1-9) indujo diuresis y natriuresis. Los primeros antecedentes respecto al rol de la Ang-(1-9)

en la HTA fueron aportados por Ocaranza et al (2011)<sup>11</sup>. Al respecto, se observó en ratas con HTA por sobrecarga de volumen (modelo DOCA-sal) y en ratas normotensas controles, que la inhibición de RhoA/Rho-kinasa (mecanismo de señalización intracelular que participa en el remodelamiento CV y renal patológico como también en la regulación de la PA) por fasudil disminuyó la PA y también aumentó la actividad de ECA2 en plasma y en la pared aórtica<sup>11</sup>. Junto con esto, fasudil disminuyó los niveles plasmáticos de Ang II y aumentó los niveles plasmáticos de Ang-(1-9), sin cambios en los niveles de Ang-(1-7)<sup>11</sup>. Por lo tanto, este novedoso efecto en el cual la inhibición de RhoA/Rho-kinasa aumenta la expresión de ECA2 y los niveles de Ang-(1-9), podría contribuir al efecto antihipertensivo de los inhibidores de RhoA/Rho-kinasa. Estos resultados sugirieron que en este modelo experimental, la HTA es más dependiente de la actividad de ECA2 y niveles de Ang-(1-9) que de la vía ECA/Ang II<sup>11</sup>. Nuestro grupo de trabajo ya ha presentado antecedentes sobre el efecto antihipertensivo de Ang-(1-9) en modelos experimentales de prevención de la HTA inducida por infusión de Ang II<sup>13</sup> y en el modelo de ratas Goldblatt con niveles genéticamente determinados de ECA y Ang II<sup>21</sup>. Nuestros resultados nuevamente evidenciaron la eficacia Ang-(1-9) en disminuir significativamente la HTA en ratas con HTA previa y sostenida por infusión de Ang II. Por

Figura 4. Efecto de Ang-(1-9) en diuresis y natriuresis de ratas normotensas. La orina de las ratas normotensas fue recolectada en jaulas metabólicas inicialmente (día 0, representa dos días previos a la implantación de la bomba osmótica) y dos días después de la administración de Ang-(1-9) se recolectó la orina periódicamente por 5 días. Todos los animales recibieron una dieta estándar. Se midió los niveles de Diuresis (A) y Natriuresis (B). Los datos fueron expresados según Promedio  $\pm$  SEM. N= 8, \*p  $\leq$  0,05 Sham.



otra parte, Ang-(1-9) ejerció un efecto hipotensor al ser administrado en ratas normotensas. En nuestros distintos estudios se demuestra que la eficacia antihipertensiva de Ang-(1-9) se ejercería de manera directa y no estaría mediada por Ang-(1-7) producto de la transformación de Ang-(1-9) por acción de la ECA. Por lo tanto, el eje del SRA a través de la ECA2 y de Ang-(1-9) podría ser un importante blanco terapéutico de la HTA.

Recientemente, Flores-Muñoz et al, mostró en su modelo experimental de ratas "stroke-prone" espontáneamente hipertensas (SPSHR) que Ang-(1-9) administrada en dosis de 100 ng·Kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> no modificó la PAS<sup>22</sup>. Estos resultados difieren del efecto antihipertensivo observado para Ang-(1-9) probablemente, debido a la menor dosis de Ang-(1-9) usada en ratas SPSHR comparada con nuestros estudios de regresión de la HTA<sup>23</sup>.

Por otra parte, los resultados del presente estudio muestran que la administración crónica de Ang-(1-9), en un modelo experimental de ratas previamente hipertensas, logró revertir la hipertrofia cardíaca, destacando que este efecto tampoco fue mediado por Ang-(1-7). Éstos resultados complementan observaciones previas de nuestro grupo, que evidenciaron que Ang-(1-9) previno la HTA<sup>13</sup> y disminuyó la hipertrofia cardíaca tanto in vivo and in vitro<sup>10</sup>. Además, Flores et al (2011) apoyó el concepto que Ang-(1-9) es un péptido con propiedades anti-hipertroóficas, cuyo mecanismo de acción era vía el receptor tipo 2 de Angiotensina II (AT2R)<sup>24</sup>.

Junto con la regresión de la hipertrofia cardíaca<sup>10</sup>, Ang-(1-9) disminuyó la fibrosis cardíaca hipertensiva.

Ambos efectos estuvieron directamente relacionados a la administración de Ang-(1-9) y no mediados por Ang-(1-7). Éstos resultados son consistentes con estudios publicados que muestran que la administración de Ang-(1-9) a ratas SPSHR disminuyó la fibrosis cardíaca<sup>22</sup>. El efecto antifibrótico fue bloqueado por el antagonista del AT2R. Además, Ang-(1-9) inhibió la proliferación de fibroblastos in vitro, cuyo efecto fue sensible al antagonista del AT2R, PD123319. Estos resultados muestran que la activación del AT2R por Ang-(1-9) tiene un importante efecto antifibrótico que puede implicar una acción directa sobre los fibroblastos<sup>22</sup>.

En relación al mecanismo de acción de Ang-(1-9), antecedentes previos señalan que ésta presenta propiedades vasoactivas al aumentar los niveles de eNOS y nitratos plasmáticos, sugiriendo que las acciones vasodilatadas de Ang-(1-9) estarían mediadas por un incremento de Óxido Nítrico (NO, potente vasodilatador)<sup>25</sup>. Además, ha sido descrito que Ang-(1-9) potencia la liberación de bradicinina en células endoteliales aisladas de tejido cardíaco, lo que se relaciona con el aumento de la biodisponibilidad de NO en las células endoteliales<sup>22</sup>. Cuando las células endoteliales son tratadas con Ang-(1-9) y PD123,319 (Antagonista del receptor AT2) disminuye la biodisponibilidad de los niveles de NO en los animales de control<sup>22</sup>. Recientemente, en ratas espontáneamente hipertensas, se demostró que Ang-(1-9) disminuyó los niveles de colágeno cardíaco vía el receptor AT2 específicamente<sup>22</sup>. Estos antecedentes señalan que uno de los posibles mecanismos de acción de Ang-(1-9) podría ser



Tabla 1. Efecto de Ang-(1-9) en la masa corporal y ventricular. Abreviaturas: S = ratas normotensas, S/Ang 1-9 = ratas normotensas tratadas con Ang-(1-9), Ang II = ratas hipertensas. Ang II/(1-9)= ratas hipertensas con infusión de Ang-(1-9), Ang II/(1-9)/A779 = ratas hipertensas con coadministración de Ang-(1-9) /A779. Se midió la masa corporal (MC) inicial y final, masa ventricular (MV), masa ventricular relativa (MVR), según el largo de la tibia (LT) para los distintos grupos experimentales. Los datos fueron expresados según Promedio  $\pm$  SEM. N= 7-10, \*p  $\leq$  0,05 vs Sham, # p  $\leq$  0,05 vs Ang II, después de ANOVA para comparación entre grupos.

	S	S/Ang 1-9	Ang II	Ang II/(1-9)	Ang II/(1-9)/A779
N	10	8	9	9	7
MC inicial (g)	205 $\pm$ 2	210 $\pm$ 5	206 $\pm$ 3	212 $\pm$ 3	208 $\pm$ 1
MC final (g)	318 $\pm$ 8	326 $\pm$ 4	305 $\pm$ 12	259 $\pm$ 5 *	267 $\pm$ 17 *
MV (g)	0.99 $\pm$ 0.01	1.00 $\pm$ 0.02	1.15 $\pm$ 0.01 *	0.99 $\pm$ 0.02 #	0.95 $\pm$ 0.05 #
MVR (MV/LT, mg/cm)	25.9 $\pm$ 0.4	26.4 $\pm$ 0.9	30.4 $\pm$ 0.4 *	26.5 $\pm$ 0.7 #	26.9 $\pm$ 1.1 #
LT (cm)	3.83 $\pm$ 0.03	3.78 $\pm$ 0.02	3.76 $\pm$ 0.02	3.75 $\pm$ 0.05	3.73 $\pm$ 0.03

a través del AT2R y la liberación de NO.<sup>22</sup> Se ha descrito la estimulación AT2R aumenta la síntesis de NO en las células endoteliales cardíacas, promoviendo la vasodilatación. Por otra parte, NO tiene efectos directos sobre el transporte tubular de sodio, inhibiendo su reabsorción<sup>26-27</sup>. Hay una fuerte evidencia de que los efectos del NO son mediados por el GMP cíclico extracelular del intersticio renal<sup>28-29</sup>. Respecto a nuestro estudio, Ang-(1-9) aumentó significativamente la natriuresis y diuresis en los animales normotensos. Éste es el primer informe que muestra los efectos de la Ang-(1-9) en la manipulación de sodio renal. Dado que la AT2R trabaja a través del NO mediando la vía de producir GMP cíclico<sup>30</sup>, es plausible que la Ang-(1-9) module la natriuresis a través de las acciones del NO en la vasculatura y/o túbulo renal. Otros estudios demuestran que la activación de la AT2R en el riñón induce la respuesta natriurética<sup>31-32</sup>. Para llegar a esta conclusión, los estudios respectivos se basaron en modelos de ratas knock-out para el AT2R, que presentaron una respuesta anti-natriurética exagerada<sup>33</sup>. Adicionalmente, se ha observado que la activación de la AT2R promueve la natriuresis en ratas obesas Zucker (OZR), y la infusión de un agonista no peptídico AT2R (C21) aumenta el flujo de orina y la excreción urinaria de Na<sup>+</sup><sup>34</sup>. Por otra parte, respecto al tono dopaminérgico renal que

representa el 50-60% de la natriuresis total, se ha demostrado que el AT2R interacciona con el receptor de tipo 1 en el túbulo proximal (D1R)<sup>35-36</sup>. Un aumento del AMP cíclico (cAMP) intracelular generado por la estimulación de D1R en el túbulo proximal, logra reclutar el AT2R a la membrana apical del túbulo proximal, generando una respuesta natriurética complementaria a D1R<sup>37</sup>. Por lo tanto, se sugiere que el efecto de la infusión aguda de Ang-(1-9) puede resultar en la activación AT2R en el túbulo proximal, que conduce a una mayor respuesta natriurética. El hallazgo de que Ang-(1-9) estaría actuando en la regulación de sodio a nivel renal, abre nuevas áreas de investigación para el conocimiento de las acciones biológicas de Ang-(1-9) y aumentando sus efectos benéficos en el tratamiento de la HTA. Estos antecedentes establecen con mayor fuerza la idea de utilizar a Ang-(1-9) como una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de la HTA y sus efectos secundarios. En conclusión, Ang-(1-9) redujo la hipertensión y el remodelamiento cardíaco en ratas hipertensas. En animales normotensos, se demostró que el tratamiento con Ang-(1-9) induce diuresis y natriuresis. Éste es el primer reporte que señala que el efecto de Ang-(1-9) está asociado a una regulación del sodio a nivel renal.





## Referencias:

1. MESSERLI F, WILLIAMS B, RITZ E. Essential hypertension, *Lancet* 2007; 370:591-603
2. TOUYZ R. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol*. 2005; 90: 449-455.
3. TIPNIS SR, HOOPER NM, HYDE R, KARRAN E, CHRISTIE G, TURNER AJ. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem* 2000; 275: 33238-33243.
4. DONOGHUE M1, HSIEH F, BARONAS E, GODBOUT K, GOSELIN M, STAGLIANO N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ.* 2000; 87: e1-e9.
5. VICKERS C1, HALES P, KAUSHIK V, 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.
6. RICE GI1, THOMAS DA, GRANT PJ, TURNER AJ, HOOPER NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004; 383:45-51.
7. SANTOS RA1, FERREIRA AJ, SIMÕES E SILVA AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme2-angiotensin-(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008; 93: 519-527.
8. FERRARIO C. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:1-6.
9. OCARANZA MP, GODOY I, JALIL JE, 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.
10. OCARANZA MP1, LAVANDERO S, JALIL JE, 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. OCARANZA MP1, RIVERA P, NOVOA U, PINTO M, GONZÁLEZ L, CHIONG M, et al. Rho kinase inhibition activates the homologous angiotensin-converting enzyme-angiotensin-(1-9) axis in experimental hypertension. *J Hypertension* 2011; 29:706-715.
12. OCARANZA M, MOYA J, PINTO M, ESCUDEROS N, VALENZUELA F, 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.
13. LAGOS T, ESCUDERO N, NOVOA U, GODOY I, CHIONG M, et al. Angiotensina 1-9 previene la hipertensión arterial y el remodelamiento de la pared aortica inducido por Angiotensina II. *Rev Chil Cardiol* 2009; 38:333-334.
14. MOYA J, MORALES C, GODOY I, NOVOA U, et al. Angiotensina-(1-9) ejerce un efecto antihipertensivo, regresa el remodelamiento cardiaco y mejora la fracción de eyección en la hipertensión arterial experimental. *Rev Chil Cardiol* 2011;30: 83-84.
15. PIDDO A, SÁNCHEZ I, SAPÁG-HAGAR M, CORBALÁN R, et al. Cyclic AMP- dependent protein kinase and mechanical heart function in ventricular hypertrophy induced by pressure overload or secondary to myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28:1073-1083.
16. IGASE M, STRAWN W, GALLAGHER P, GEARY R, FERRARIO C. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1013-H1019.
17. CUSHMAN DW, CHEUNG HS. Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971; 250: 261-265.
18. NAKAMURA K, FUSHIMI K, KOUCHI H, MIHARA K, MIYAZAKI M. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor- and angiotensin II. *Circulation* 1998; 98: 794-799.



19. DUSSAILLANT G, JALIL JE, CESPEDES C. Amiodarone protection against myocardial injury and fibrosis induced by isoprenaline is abolished by thyroid hormone. *Cardiovascular*. 1994; 28: 1008-1013.
20. JALIL JE, JANICKI JS, PICK R, WEBER KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension. Response to captopril. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 51-55.
21. MOYA J, NOVOA U, GODOY I, CHIONG M, LAVANDE-ROS, et al. Angiotensina-(1-9) es efectiva como agente antihipertensivo que disminuye el remodelamiento cardiovascular independiente de los niveles de eca, Angiotensina II y del receptor de Angiotensina 1-7. Libro de Resúmenes, XLVII Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2010; 29: 77.
22. FLORES-MUNOZ M1, WORK LM, DOUGLAS K, DENBY L, DOMINICZAK AF, GRAHAM D, et al. Angiotensin-(1-9) Attenuates Cardiac Fibrosis in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat via the Angiotensin Type 2 Receptor. *Hypertension*; 2012; 59: 300-307.
23. OCARANZA M.P, MOYA J, BARRIENTOS V, ALZAMORA R, HEVIA D, MORALES C, et al. (2014) Angiotensin-(1-9) Reverses Experimental Hypertension and Cardiovascular Damage by Inhibition of the Angiotensin Converting Enzyme/Ang II Axis. *J Hypertens*. 2014; 32: 771-783.
24. FLORES-MUÑOZ M, SMITH N, HAGGERTY C, MILLIGAN G, NICKLIN S. Angiotensin1-9 antagonises pro-hypertrophic signalling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *J Physiol*; 2011, 589.4: 939-951.
25. MOYA J, HEVIA D, GARCIA L, NOVOA U, et al. El efecto anti-hipertensivo de Angiotensina-(1-9) esta mediado por mayor expresión de eNOS en la pared aórtica de ratas hipertensas. *Rev Chil Cardiol*, Libro resúmenes 2011; 84.
26. EVANS RG, MAJID DS, EPPEL GA. Mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005; 32: 400-409.
27. ORTIZ PA, GARVIN JL. Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 282: F777-784.
28. AHMED F, KEMP BA, HOWELL NL, SIRAGY HM, CAREY RM. Extracellular renal guanosine cyclic 3'5'-monophosphate modulates nitric oxide and pressureinduced natriuresis. *Hypertension*. 2007; 50: 958-963.
29. LIEB DC, KEMP BA, HOWELL NL, GILDEA JJ, CAREY RM. Reinforcing feedback loop of renal cyclic guanosine 3' 5' -monophosphate and interstitial hydrostatic pressure in pressure-natriuresis. *Hypertension*. 2009; 54: 1278-1283
30. CAREY RM, JIN X, WANG Z, SIRAGY HM. Nitric oxide: a physiological mediator of the type 2 (AT2) angiotensin receptor. *Acta Physiol Scand*. 2000; 168: 65-71.
31. HAKAM AC, HUSSAIN T. Renal angiotensin II type-2 receptors are upregulated and mediate the candesartan-induced natriuresis/diuresis in obese Zucker rats. *Hypertension*. 2005; 45: 270-275.
32. HAKAM AC, HUSSAIN T. Angiotensin II AT2 receptors inhibit proximal tubular Na+-K+-ATPase activity via a NO/cGMP-dependent pathway. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290: F1430-F1436.
33. SIRAGY HM, INAGAMI T, ICHIKI T, CAREY RM. Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT2) angiotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:6506-6510.
34. ALI Q, HUSSAIN T. AT(2) receptor non-peptide agonist C21 promotes natriuresis in obese Zucker rats. *Hypertens Res*. 2012;35:654-660
35. GILDEA JJ, WANG X, SHAH N, TRAN H, SPINOSA M, VAN SCIVER R, et al. Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells. *Hypertension*. 2012; 60: 396-403.
36. SALOMONE LJ, HOWELL NL, MCGRATH HE, KEMP BA, KELLER SR, GILDEA JJ, et al. Intrarenal dopamine D1-like receptor stimulation induces natriuresis via an angiotensin type-2 receptor mechanism. *Hypertension*. 2007; 49: 155-161.
37. PADIA SH, KEMP BA, HOWELL NL, KELLER SR, GILDEA JJ, CAREY RM. Mechanisms of Dopamine D1 and Angiotensin AT2 receptor interaction in natriuresis. *Hypertension*. 2012; 59: 437-445.



## Casos Clínicos

# Paro Cardiorespiratorio secundario a Hematoma Coronario Intramural en arteria descendente anterior

Cristian Matamala<sup>1</sup>, Carlos Romero<sup>2</sup>, Jorge Sandoval<sup>2</sup>, Osvaldo Pérez<sup>1</sup>, Alejandro Martínez<sup>1</sup>, Gonzalo Martínez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>2</sup> Clínica Bicentenario, Santiago, Chile

Recibido el 7 de julio de 2015 / Aceptado 28 de julio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 130-133

## Cardiac Arrest associated to Intramural Hematoma of the Anterior Descending Coronary Artery

A 43 year old woman presented with chest pain followed by cardiac arrest recovered after defibrillation. Coronary angiography revealed a narrowed anterior descending coronary artery but no intraluminal thrombi. Optic coherence tomography showed intramural hematoma and the patient was treated medically with aspirin, clopidogrel and atorvastatin. Two weeks later the pain

recurred and coronary angiography revealed similar findings. After medical treatment with heparin followed by aspirin and clopidogrel she has remained stable.

**Keywords:** Spontaneous coronary artery dissection; coronary intramural hematoma; optic coherence tomography.

### Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez R. División de Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Clínico de la Universidad Católica. Marcoleta 367, 8° piso. [gjmartin@uc.cl](mailto:gjmartin@uc.cl)



Mujer de 43 años, con antecedente de tabaquismo detenido. Consulta por cuadro brusco de dolor torácico dorsal interescapular, irradiado a región mandibular, de carácter opresivo, asociado a disnea. Una hora luego de iniciado los síntomas sufre paro cardiorespiratorio, recibiendo reanimación cardiopulmonar y desfibrilación con 200J. Una vez estabilizada, fue trasladada a un centro de mayor complejidad. Se obtuvo electrocardiograma (Figura 1). Exámenes de laboratorio mostraron CK total 1.316 U/L y CKMB 284 U/L, kalemia de 3,5 mEq/L y leucocitos de  $32.270 \times 10^3/uL$ .

Mediante un AngioTAC de tórax se descartó disección aórtica y TEP. Alrededor de 11 horas luego del paro cardiorespiratorio se realizó coronariografía (Figura 2). La ventriculografía mostró una extensa área de marcada hipokinnesia anterior y antero-apical. Dados estos hallazgos,

Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones tomado unas horas después del paro cardíaco. Se observa taquicardia sinusal, con onda Q y T negativas en pared anterior.

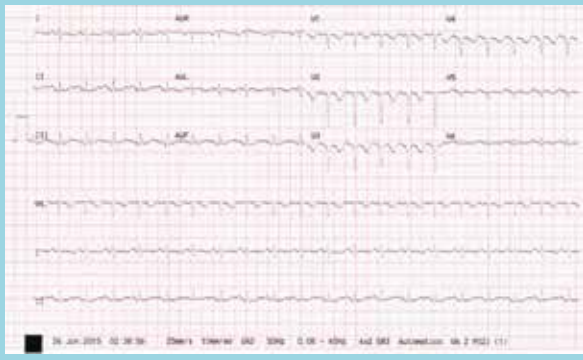
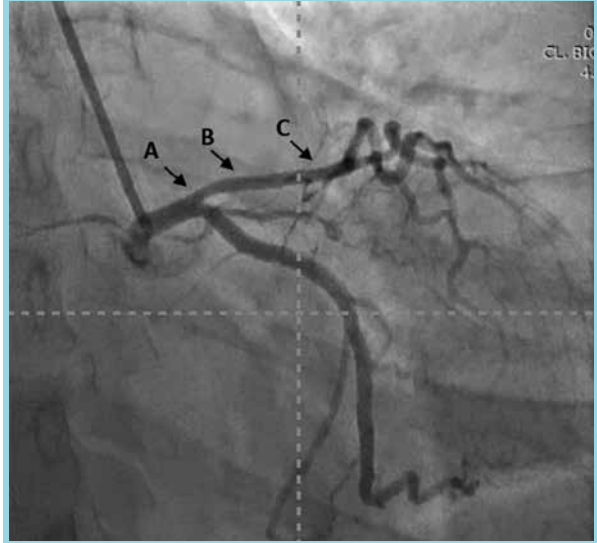


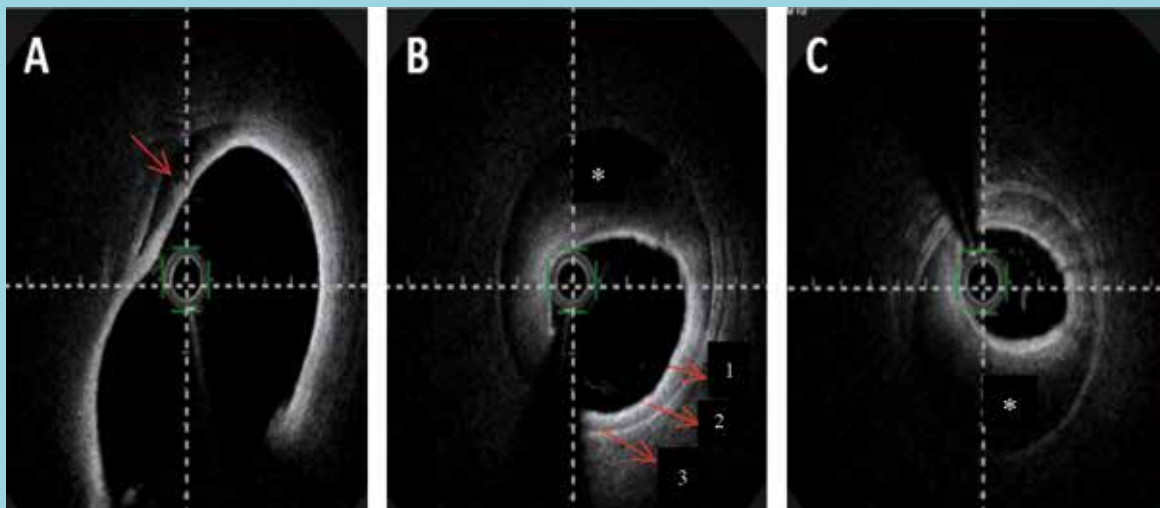
Figura 2. Se observa una estrechez luminal de bordes lisos en los tercios proximal y medio de la arteria Descendente Anterior (ADA). Las flechas se correlacionan con las imágenes intracoronarias obtenida con OCT en la Figura 3



se complementó el estudio con imágenes intracoronarias mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Este estudio demostró claramente la presencia de un hematoma entre las túnica media y adventicia de la pared vascular (Figura 3).

Dado que el lumen de la arteria se encontraba permeable, se decidió manejar su enfermedad coronaria de forma médica. La paciente fue dada de alta, en buenas condiciones,

Figura 3. OCT muestra extenso hematoma intramural en Arteria Coronaria Descendente Anterior proximal y media, entre la túnica media y la adventicia, que reduce el lumen verdadero. A: segmento más proximal del hematoma, que se extiende hasta el tronco común izquierdo (flecha). En B se aprecia 1: íntima, 2: media y 3: adventicia. En B y C, el asterisco señala el hematoma intramural.





luego de 8 días, en tratamiento con aspirina, clopidogrel, atorvastatina y atenolol.

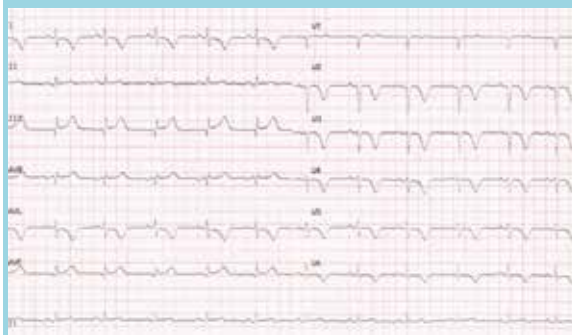
Dos semanas post alta, presentó episodios recurrentes y auto limitados de dolor retroesternal opresivo, en reposo, asociados a disnea y diaforesis, por lo cual fue hospitalizada nuevamente. A su ingreso, sin dolor torácico y estable del punto de vista clínico, con un electrocardiograma ilustrado en la Figura 4.

Se realizó una nueva coronariografía que mostró un estrechamiento del lumen de la descendente anterior, comparable al evidenciado en la coronariografía previa, pero con un lumen residual aceptable y sin compromiso del flujo coronario (Figura 5A). Se decidió nuevamente manejo médico, con anticoagulación con heparina por 5 días. Luego de esto se realizó una nueva coronariografía de control (Figura 5B), que demostró una regresión del estrechamiento luminal de la descendente anterior. La paciente se mantuvo hospitalizada por 10 días, asintomática y fue dada de alta con tratamiento antiagregante dual y beta bloqueo. En un control clínico tardío, ha permanecido en buenas condiciones, sin nuevos episodios de dolor torácico.

### Discusión:

La disección espontánea de arteria coronaria es una entidad clínica poco frecuente, de causa desconocida, que afecta típicamente a mujeres jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular clásicos<sup>1</sup>. Los reportes iniciales de disección coronaria, se basaban en los estudios de autopsia de muerte súbita cardíaca<sup>1,2</sup>. Se define como una separación de la pared arterial coronaria entre la íntima y media, o entre la media y la adventicia, por una hemorragia intra-

Figura 4: ECG inicial de la 2ª hospitalización



mural, creando así una falsa luz, con o sin un desgarro de la íntima. En los casos en que no hay desgarro intimal se le denomina Hematoma Intramural, el cual se cree sería causado por rotura de los vasa vasorum<sup>3</sup>. La extensión del falso lumen de la disección o del hematoma intramural puede comprimir la luz arterial verdadera, afectando el flujo anterógrado causando isquemia o infarto<sup>3</sup>.

Si bien clásicamente se ha implicado al embarazo, puerperio<sup>3</sup> o a enfermedades del mesénquima, como entidades causales, actualmente la mayor asociación de la disección coronaria espontánea es con la displasia fibromuscular, la cual se ha observado hasta en el 72% de los pacientes<sup>4</sup>.

La Coronariografía permite el diagnóstico de la disección coronaria<sup>5</sup> por la solución de continuidad de la íntima, elemento distintivo de esta enfermedad<sup>1</sup>. Por otra parte, el estrechamiento del lumen de la arteria coronaria causado por un hematoma intramural es un hallazgo más sutil, que se puede confundir con enfermedad aterosclerótica<sup>1</sup> o

Figura 5: A: Se observa un estrechamiento del lumen de la descendente anterior, comparable al evidenciado en la coronariografía previa, pero con un lumen residual aceptable y sin compromiso del flujo coronario; B: regresión del estrechamiento en la ADA.



A ..... B



vaso espasmo coronario<sup>6</sup>. Por ello, se estima que la incidencia de esta entidad es subdiagnosticada<sup>1,4</sup>. Para superar las limitaciones de la angiografía coronaria, las técnicas de diagnóstico intravascular proporcionan imágenes de alta resolución de la pared del vaso. El ultrasonido intravascular (IVUS) (resolución 150 micras) y OCT (resolución 15 micras) son de utilidad para establecer el diagnóstico y guiar intervenciones terapéuticas<sup>1,5</sup>.

Este caso refleja una presentación dramática de un hematoma intramural, con paro cardíaco y evidencias de isquemia en la pared anterior. En un serie prospectiva de 168 pacientes con disección coronaria espontánea, el 26 % de los pacientes se presentó como infarto con supradesnivel del segmento ST y el 4 % presentó Taquicardia Ventricular/ Fibrilación Ventricular. Tal como en el presente caso, la arteria descendente anterior fue la más frecuentemente comprometida (41%)

En la actualidad existe consenso de que el tratamiento médico debiese ser la estrategia inicial en estos pacientes, toda vez que no exista compromiso del flujo coronario o isquemia miocárdica refractaria. De hecho, en la mayoría de los pacientes el tratamiento conservador se asocia a

buenos resultados, demostrándose muchas veces curación espontánea de la disección<sup>4,5</sup>. Sin embargo, el manejo médico óptimo no se encuentra aclarado. Se ha recomendado aspirina y  $\beta$ -bloqueo a largo plazo. La terapia adicional antiplaquetaria con clopidogrel también se administra típicamente de 1 a 12 meses, aunque la evidencia que soporta su uso es escasa. El papel de la terapia anticoagulante para estos casos es controvertido<sup>3</sup>.

La terapia de revascularización se limita a aquellos pacientes con fracaso de la terapia médica. En la serie de Clínica Mayo<sup>6</sup>, la tasa de falla de procedimiento en pacientes sometidos a angioplastia coronaria fue de 53%. En el subgrupo de pacientes que se presentó con flujo del vaso preservado, la tasa de fracaso de la angioplastia fue igualmente alta (50%) y 13% requirió cirugía de revascularización de emergencia. En el grupo conservador, por el contrario, 90% tuvo un curso sin complicaciones en el hospital y solo 10% experimentó progresión de la disección temprana que requirió revascularización.

Este caso ejemplifica la utilidad de técnicas de imagen intravascular, como el OCT, para el diagnóstico de entidades complejas y poco frecuentes en patología coronaria.

## Referencias:

1. ALFONSO F. Spontaneous coronary artery dissection: new insights from the tip of the iceberg? *Circulation* 2012; 126:667-70.
2. BASSO C, MORGAGNI GL, THIENE G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart* 1996; 75:451-54.
3. SAW J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol* 2013; 29:1027-33.
4. SAW J, AYMONG E, SEDLAK T, BULLER CE, STAROVYTOV A, RICCI D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7:645-55.
5. ALFONSO F, PAULO M, LENNIE V, DUTARY J, BERNARDO E, JIMÉNEZ-QUEVEDO P, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:1062-70.
6. TWEET MS, ELEID MF, BEST PJ, LENNON RJ, LERMAN A, RIHAL CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7:777-86



## Métodos

# Calidad de las Tromboplastinas utilizadas en el Laboratorio Clínico y en los equipos POCT y su impacto en la dosificación de acenocumarol en pacientes con terapia anticoagulante oral

Elena Nieto<sup>1</sup>, Ángela Roco<sup>2</sup>, Marcelo Moreno<sup>3</sup>, Victoria Carrasco<sup>3</sup>, Angel Geraldo<sup>3</sup>, Betty Rodríguez<sup>4</sup>, Omar Zagmut<sup>5</sup>, Carlos Gallardo<sup>6</sup>, Jacqueline Peters<sup>7</sup>.

1. Médico especialidad Laboratorio Clínico, Policlínico de Tratamiento Anticoagulante CDT-Hospital San Juan de Dios.
2. Bioquímico, Coordinación de Unidades de Apoyo, Departamento Coordinación de la Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
3. Tecnólogo Médico, Laboratorio Clínico Hospital San Juan de Dios.
4. Químico Farmacéutico, Laboratorio Clínico Hospital San Juan de Dios.
5. Médico, Departamento de Procesos Asistenciales, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
6. Médico, Departamento Coordinación de la Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
7. Bioquímico, Jefe Laboratorio Clínico Hospital San Juan de Dios.

Recibido el 31 de marzo de 2015 / Aceptado 1 de julio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 134-139

**Antecedentes:** El monitoreo del tratamiento con anticoagulantes cumarínicos se realiza a través del INR (International Normalized Ratio) que es el parámetro estandarizado del Tiempo de Protrombina. Las recomendaciones de la OMS indican que la precisión en el cálculo del INR puede ser mejorada usando reactivo de tromboplastina con Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) bajo, considerándose como ISI de referencia internacional el valor 1,0. Debido a incongruencias observadas en los INR de pacientes controlados en el Servicio de Salud Metropolitano Occidente, comparando valores de muestra venosa con resultados de INR capilar obtenidos en el mismo paciente el mismo día y hora (con reactivos Tromboplastina de distinto ISI), se efectuó un ensayo clínico cruzado entre los distintos métodos.

**Materiales y métodos:** En 100 pacientes se comparó INR venoso con dos tromboplastinas de diferente ISI (1,3 y 1,0) vs aquel efectuado con muestra capilar (ISI 1,0).

**Resultados:** Los resultados del estudio muestran que a partir de valores de INR 3,0 las determinaciones obtenidas usando Tromboplastina de cerebro de conejo ISI=1,3 subestiman el valor de INR para un mismo paciente y una misma muestra.

**Conclusiones:** El uso de Tromboplastina recombinante humana ISI 1,0 permite evitar la subestimación del INR en pacientes con mayor riesgo tromboembólico (indicación de INR objetivo más alto). Por ello, este método se adoptó en el control del TACO en pacientes controlados en el Servicio de Salud Occidente.

**Correspondencia:**  
BQ. Ángela Roco Arriagada  
angela.roco@redsalud.gov.cl



## Types of Thromplastin used for INR determination in patients under chronic oral anticoagulant treatment: discrepancies that may affect the dose of coumarin derivatives needed for treatment safety

**Background:** INR (International Normalized Ratio) is the standard Prothrombin Time parameter for monitoring anticoagulant treatment with coumarin derivatives. Recommendations of WHO indicate that precision in the calculation of the INR can be improved using thromboplastins with a low Index of International Sensibility (ISI=1.0). Discrepancies in INR obtained using either this technique or conventional rabbit brain derived reagents in the same sample in patients attending the Servicio de Salud Metropolitano Occidente (West Metropolitan Health Service) were observed. Our objective was to evaluate these discrepancies in a systematic way.

**Materials and methods:** A comparative study

was conducted using two thromboplastins of different ISI (1.0 and 1.3) for the calculation of venous INR in comparison with capillary INR in 100 patients.

**Results:** The study showed that INR values may differ significantly according to the method used. In particular, rabbit brain thromboplastin ISI = 1.3 underestimates the value of INR in the range of  $INR \geq 3.0$ .

**Conclusions:** The use of human recombinant thromboplastin ISI= 1.0. for determination of INR may significantly decrease the risk of hemorrhagic complications in patients requiring higher levels of anticoagulation

**Key words:** thromboplastin, ISI, INR, oral anticoagulants, Acenocoumarol





## Introducción:

El tratamiento con anticoagulantes cumarínicos (acenocumarol y warfarina) debe ser supervisado estrechamente ya que la eficacia y la seguridad de estos fármacos dependen del mantenimiento del efecto anticoagulante dentro de un margen terapéutico definido<sup>1</sup>, expresado como Intervalo de INR. El monitoreo se realiza a través del examen Tiempo de Protrombina, expresado en el parámetro INR en cuyo cálculo la determinación incluye el tiempo, en segundos, del paciente y del control normal del laboratorio y el ISI del reactivo utilizado; este examen es utilizado en la clínica habitual<sup>2,3</sup>. El Tiempo de Protrombina (TP) es medido agregando el reactivo de tromboplastina -que puede ser obtenido a partir de un extracto de tejido de mamífero rico en este factor o una preparación recombinante humana, en combinación con fosfolípidos- al plasma citratado y se mide el tiempo necesario para la formación del coágulo al agregar calcio. La tromboplastina lleva a una reducción de tres factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (protrombina y los factores VII y X)<sup>2,3</sup>. Para representar las diferentes sensibilidades del reactivo tromboplastina a la variable concentración de factores dependientes de vitamina K, los fabricantes del reactivo tromboplastina asignan un valor de ISI (Índice Internacional de Sensibilidad) a su reactivo, el cual se compara con una tromboplastina de referencia o normalizada a nivel internacional de ISI = 1.0<sup>2</sup>.

El INR (de la sigla en inglés International Normalized Ratio), es la manera de estandarizar los valores obtenidos a través del Tiempo de Protrombina (TP) para el tratamiento y seguimiento de pacientes con tratamiento anticoagulante oral. El INR es entonces la proporción del tiempo de protrombina del paciente con respecto a un control normal, elevado a la potencia del valor ISI específico para el método y equipo empleado<sup>2</sup>. En los años 1992 en Estados Unidos se observó la necesidad urgente de estandarizar los resultados de TP, ya que se pueden obtener valores divergentes de TP e INR para una misma muestra de plasma, dependiendo del reactivo de tromboplastina utilizado. Esta situación puede conducir a la medicación inadecuada y peligrosa de los anticoagulantes<sup>4,5,6</sup>. Las recomendaciones tanto de la OMS como del Instituto de Salud Pública (ISP) indican que la precisión en el cálculo del INR puede ser mejorada usando reactivos con ISI bajo, considerándose como ISI de referencia internacional el valor 1,0. La óptima sensibilidad del reactivo se ha alcanzado con la elaboración de Tromboplastina de origen recombinante humana<sup>2</sup>. El ISP en su documento técnico de Abril de 2014 indica que es recomendable la utilización de tromboplas-

tas cuyos ISI no sean superior a 1,4 para el control de la anti coagulación oral<sup>2</sup>. En la actualidad muchos pacientes tratados con Antagonistas de la vitamina K utilizan equipos point of care testing (POCT) para la evaluación del INR ya que, al utilizar sangre capilar, son menos invasivos. El equipo para la medición de INR capilar a pacientes en control de terapia anticoagulante oral en el Servicio de Salud Metropolitano Occidente utiliza tromboplastina recombinante humana (ISI=1,0) y la detección del coágulo es electroquímica<sup>7</sup>. Estos equipos han sido validados mundialmente para el control de la anticoagulación<sup>8,9,10</sup>.

En el control de Terapia Anticoagulante Oral (TACO) de los Establecimientos del Servicio de Salud Metropolitano Occidente (SSMOC) se han observado incongruencias importantes entre los resultados de INR venoso obtenidos usando reactivo Tromboplastina de cerebro de conejo, ISI=1,3) y aquellos obtenidos en sangre capilar con tromboplastina recombinante, a pesar de utilizar muestras de sangre a la misma hora y día. El presente estudio tiene como objetivo comparar el INR venoso con dos tromboplastinas de diferente ISI, con el INR obtenido por muestra capilar usando tromboplastina recombinante.

## Materiales y métodos:

Se realizó un ensayo clínico cruzado. A cada paciente se tomó una muestra capilar y una muestra venosa el mismo día del control con el médico de TACO.

**Tromboplastinas:** se utilizaron dos reactivos de Tromboplastina obtenida de cerebro de conejo, con ISI 1,3 y recombinante humana ISI 1,0 para determinación de INR venoso marca Stago® y se compararon con los resultados obtenidos con Tromboplastina recombinante humana ISI= 1,0 de equipo INR Capilar Coagucheck® de Roche. La determinación de INR en muestra venosa se realizó en un equipo STA Compact® de Stago en el Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios. La toma de muestra venosa se realizó en el mismo día y hora en que se realizó el INR Capilar.

**Pacientes:** Se reclutaron 100 pacientes con tratamiento anticoagulante oral entre el 28 de abril del 2014 y el 7 de mayo de 2014 en la Toma de Muestras del Laboratorio Clínico el día de su control con el médico de TACO en el Hospital San Juan de Dios.

Para la evaluación de diferencias se efectuó análisis de correlación (Pearson) y coeficiente de regresión.

## Resultados

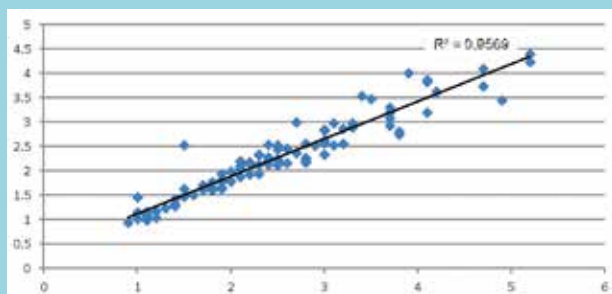
La distribución por sexo de los pacientes fue similar y las edades son la más frecuente entre los pacientes que



habitualmente reciben TACO. La gran mayoría de los pacientes tenían como indicación la presencia de prótesis valvular y/o de fibrilación auricular y había un escaso número de pacientes con enfermedad tromboembólica

Tabla N°1: Características generales de los pacientes de este estudio.	
Característica	N
Hombres	55
Mujeres	45
Edad (años) ± Desviación estándar	65,1 + 13,9
<b>Total</b>	<b>100</b>
<b>Diagnóstico principal</b>	<b>N</b>
Recambio valvular	46
Arritmia completa	24
TVP	10
Fibrilación auricular u otro trastorno del ritmo	7
Trombofilia hereditaria	2
Embolia pulmonar	2
Embolia y trombosis otras arterias	1
Cardiomiopatía no especificada	1
Isquemia aguda extremidad superior	1
TIA	1
Enfermedad arterial oclusiva crónica	1
Mieloma múltiple	1
Trombo intraventricular	1
By pass extremidad inferior	1

Figura 1: Correlación entre INR capilar (ISI=1,0) e INR con tromboplastina de cerebro de conejo (ISI=1,3).

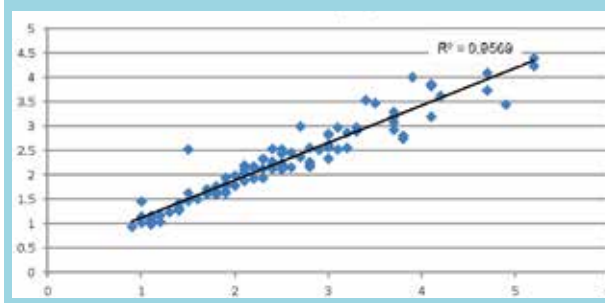


venosa (Tabla 1).

Hubo una alta correlación ( $r: 0.96$ ) entre INR capilar (ISI=1,0) y INR con tromboplastina de cerebro de conejo ISI=1,3 (Figura 1). También hubo una alta correlación ( $r: 0.95$ ) entre INR capilar (ISI=1,0) e INR venoso con tromboplastina recombinante humana ISI=1,0. (Figura 2).

En la Figura 3 se observa los valores de INR venoso utilizando tromboplastina de cerebro de conejo (ISI=1,3) y tromboplastina recombinante humana (ISI=1,0). En la Figura 4 se observa los valores de INR obtenidos con ambos métodos junto a la regresión entre ellos. Se observa que a

Figura 2: Correlación entre INR capilar (ISI=1,0) y INR con tromboplastina recombinante humana (ISI=1,0).



partir de valores de INR = 3,0 las curvas comparativas se separan y se aprecia que la Tromboplastina de cerebro de conejo ISI=1,3 subestima el valor de INR en los rangos altos de este parámetro.

### Discusión

Los resultados del presente estudio indican que para pacientes cuyo INR pre-establecido es alto, se observan importantes discrepancias entre los distintos métodos cuando el INR es mayor o igual a 3.0.

Estos pacientes, cuyo riesgo tromboembólico es alto y requieren INR cercanos o superiores a 3 presentan mayor riesgo hemorrágico inherente al tratamiento. Por ello, el manejo de la terapia anticoagulante oral en estos casos requiere ajustes más precisos de dosis. Ello implica que en un mismo paciente el valor de INR informado a partir del uso de uno u otro reactivo, puede llevar a decisiones terapéuticas significativamente diferentes.

Varios estudios internacionales han mostrado la variación de INR cuando se utilizan tromboplastinas de baja sensibilidad. Entre ellos podemos mencionar el estudio realizado por Lazo-Langner con 237 plasmas de pacientes y dos tromboplastinas (ISI= 1,0 recombinante humana e ISI=1,3 cerebro de conejo), donde observan las mismas variaciones que nuestro estudio, y discuten que esto es inaceptable en el ajuste clínico ya que la diferencia observada probablemente induciría al clínico a hacer un cambio de la dosis de warfarina que sería inadecuada<sup>12</sup>. Dos estudios realizados con controles certificados para INR observaron que la desviación estándar y la tendencia eran mejores al utilizar tromboplastina recombinante humana ISI= 1,0<sup>13, 14</sup>. Finalmente, un estudio realizado en Francia muestra que laboratorios que utilizan tromboplastinas con ISI alto ( $1,62 \pm 0,21$ ) magnifican los errores preanalíticos de las muestras para determinación de PT/INR<sup>15</sup>.

Dado que, como lo confirma el presente estudio, la Trom-



Figura 3: Comparación de los valores de INR venoso utilizando tromboplastina de cerebro de conejo (ISI=1,3) y tromboplastina recombinante humana (ISI=1,0).

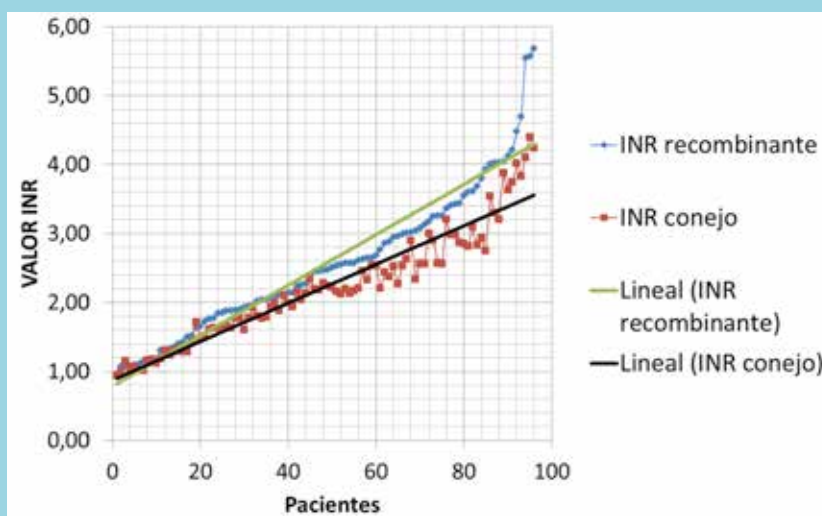
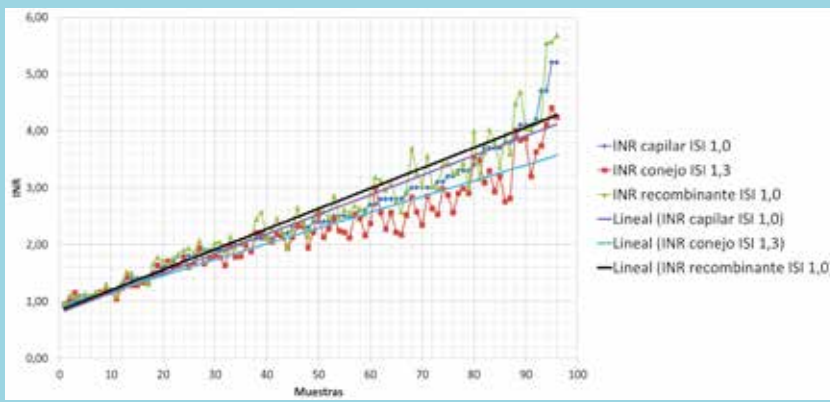


Figura 4: Comparación de los valores de INR venoso utilizando tromboplastina de cerebro de conejo (ISI=1,3), tromboplastina recombinante humana (ISI=1,0) e INR Capilar con tromboplastina recombinante (ISI=1,0).



boplastina de cerebro de conejo (ISI= 1,3) sistemáticamente subestima los valores de INR, al controlar a los pacientes solo con muestra venosa, situación que ocurre en la mayor parte del país, existe el riesgo de tener a nuestra población circulando con tiempos de coagulación excesivamente prolongados y con riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas. En particular, este riesgo puede ser relevante en pacientes quirúrgicos en terapia anticoagulante.

El reactivo Tromboplastina de cerebro de conejo con ISI=1,3 cumple con las recomendaciones del ISP en su do-

cumento técnico de Abril de 2014, donde indica que “Es recomendable la utilización de tromboplastinas cuyos ISI no sean superior a 1,4”. Los controles de calidad del PEEC del ISP dieron resultados satisfactorios para INR informados por los Laboratorios Clínicos del Servicio Metropolitano Occidente. No obstante, ante la creciente disponibilidad de equipos para determinación de INR capilar la recomendación ISP señalada en el punto anterior debe ser valorada localmente para garantizar la mayor seguridad a todos los pacientes, reciban o no anticoagulantes orales, a quienes se les realice la determinación de TP-INR.



Una limitación importante del presente estudio es no disponer de datos que comprueben diferencias en los riesgos hemorrágicos según el tipo de tromboplastina utilizada. Ello requeriría un estudio de seguimiento que, dado los datos obtenidos podría ser cuestionable desde el punto de vista ético.

### Conclusiones

Las discrepancias en los valores de INR observadas en pacientes que requieren mantener un nivel alto de INR

pueden conducir a un aumento del riesgo hemorrágico cuando el INR se determina en muestra venoso y con TP proveniente de cerebro de conejo. Debido a los resultados obtenidos en este estudio, en los Laboratorios Clínicos de los hospitales del SSMOC se resolvió trabajar con tromboplastina de ISI igual a 1,0 recombinante.

### Agradecimientos

El grupo de investigación agradece al BQ Jorge Mena por su apoyo en la confección de las Figuras.

### Referencias:

1. HIRSH J, POLLER L, PATH FRC. The International Normalized Ratio: A Guide to Understanding and Correcting Its Problems, *Arch Intern Med*, 1997; 154: 282-288.
2. RETAMALES E. Recomendaciones para la etapa pre-analítica, analítica y post-analítica en las prestaciones de coagulación, Documentos Técnicos ISP, Abril 2014, disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/RECOMENDACIONES\\_PARA\\_LA\\_ETAPA\\_PREANALITICA\\_ANALITICA%20POSTANALITICA\\_EN\\_LAS\\_PRESTACIONES\\_DE\\_COAGULACION.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/RECOMENDACIONES_PARA_LA_ETAPA_PREANALITICA_ANALITICA%20POSTANALITICA_EN_LAS_PRESTACIONES_DE_COAGULACION.pdf). (consultado el 05 de mayo de 2014).
3. TESTA S, MORSTABILINI G, FATTORINI A, GALLI L, DENTI N, D'ANGELO A. Discrepant sensitivity of thromboplastin reagents to clotting factor levels explored by the prothrombin time in patients on stable oral anticoagulant treatment: impact on the international normalized ratio system, *Haematologica* 2002; 87:1265-1273.
4. BUSSEY HI, FORCE RW, BIANCO TM, LEONARD AD. Reliance on prothrombin time ratios causes significant errors in anticoagulation therapy. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 278-282.
5. ANSELL JE. Imprecision of prothrombin time monitoring of oral anticoagulation: a survey of hospitals and laboratories. *Am J Clin Pathol*. 1992; 98: 237-239.
6. HIRSH J. Substandard monitoring of warfarin in North America: time for change. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 257-258.
7. VAN DEN BESSELAAR A, PÉQUÉRIAUX N, EBBEN M, VAN DER FEEST J, DE JONG K, GANZEBOOM M, et al. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with International Standard thromboplastin, *J Clin Pathol* 2012; 65:1031-1035.
8. BRIGGS C. Guidelines for point-of-care testing: Hematology, *British Journal of Haematology*, 2008; 142: 904-915.
9. Medical Advisory Secretariat. Point-of-care international normalized ratio (INR) monitoring devices for patients on long-term oral anticoagulation therapy: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2009; 9: 12.
10. BUBNER T, LAURENCE C, GIALAMAS A, YELLAND L, RYAN P, WILLSON K, et al. Effectiveness of point-of-care testing for therapeutic control of chronic conditions: results from the PoCT in General Practice Trial, *MJA* 2009; 190: 624-626.



## Artículo de Revisión

# Tomografía por Coherencia Óptica Intracoronaria. Bases Físicas, Utilidad Clínica e Interpretación

Martín Valdebenito<sup>1</sup>, Nicolás Veas<sup>2</sup>, Manuel Méndez<sup>1,2</sup>, Christian Dauvergne<sup>3</sup>, Osvaldo Pérez<sup>1,2</sup>, Dante Lindefjeld<sup>1,2</sup>, Alejandro Martínez<sup>1</sup>, Gonzalo Martínez.<sup>1,2</sup>

1 División de Enfermedad Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile  
2 Laboratorio de Hemodinamia, Hospital Dr. Sótero del Río  
3 Departamento de Cardiología, Clínica Alemana, Santiago

Recibido el 18 de junio de 2015 / Aceptado 21 de julio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 140-148

**Resumen:** La tomografía por coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés) es un sistema de imágenes invasivo basado en la luz infrarroja. Usando la luz en vez del ultrasonido se pueden obtener imágenes *in vivo* de alta resolución de las arterias coronarias y stents implantados. El análisis de las imágenes permite una evaluación detallada de la arquitectura luminal y

la caracterización de las paredes arteriales, entregando información acerca de la aterosclerosis coronaria, así como de resultados y complicaciones luego del implante de stents. En el presente artículo, revisamos los conceptos básicos de esta técnica, los fundamentos para la interpretación de las imágenes y las aplicaciones clínicas que nos ofrece.

### Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez R. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, 8° piso.  
gmartin@uc.cl



## Intracoronary Optic Coherence Tomography: physical basis, clinical use and interpretation

Optic Coherence Tomography (OCT) is an invasive imaging system based on infrared light. By using light instead of ultrasound it is possible to obtain high-resolution images of the coronary arteries as well as of implanted stents. Images analyses allow for a detailed evaluation of the coronary artery lumen and wall, thus

providing information of coronary atherosclerosis and stent implantation results and complications. Herein, basic concepts of image acquisition, interpretation and clinical use are described.

**Keywords:** optical coherence tomography, coronary atherosclerosis, invasive coronary procedures.

**Introducción:** La tomografía por coherencia óptica (OCT) es una tecnología relativamente nueva, que cuando es aplicada al estudio de las arterias coronarias ofrece imágenes de alta resolución (alrededor de 15  $\mu\text{m}$ ), unas 10 veces mayor que el ultrasonido coronario (IVUS). La calidad y detalle de las imágenes obtenidas con esta técnica, sumado a la facilidad de su uso, han promovido una rápida aceptación por los cardiólogos intervencionales de distintos laboratorios del mundo. Chile no ha estado ajeno a esta tendencia, habiéndose experimentado un creciente uso de esta tecnología en los laboratorios de hemodinamia de nuestro país. Considerando lo anterior, es apropiado revisar los principios del OCT intracoronario y explorar las aplicaciones claves en intervencionismo coronario.

### Propiedades ópticas de las imágenes basadas en la luz

El OCT es una modalidad de imagen que utiliza luz en el rango de la luz infrarroja. La intensidad de la luz reflejada en el tejido es captada por un interferómetro y es convertida a una escala de colores o escala de grises. A su vez, el tiempo tomado por la luz reflejada nos dará la resolución espacial (similar al concepto de ultrasonido) y esta suma de información dará como resultado las imágenes del segmento de tejido analizado. Cabe destacar que la luz es reflejada también por los glóbulos rojos, por lo que es fundamental crear un ambiente libre de éstos durante la adquisición de las imágenes.<sup>1,2</sup>



Existen dos tipos de sistemas de OCT: a) OCT de primera generación, conocido como Time Domain (TD) OCT<sup>1-3</sup>, y b) OCT de segunda generación, conocido como Fourier Domain (FD) OCT<sup>4-6</sup>, los cuales difieren principalmente en el método usado para calcular la amplitud de campo eléctrico. El sistema TD-OCT usa una fuente de luz de banda ancha en el rango de 1280-1350 nm, realizando múltiples imágenes de distancia de referencia y mide directamente la amplitud del campo eléctrico. En cambio, FD-OCT usa un láser monocromático cuya longitud de onda cambia constantemente; mientras la medición de la distancia de referencia se mantiene constante, la amplitud de campo eléctrico pasa mediante la transformación Fourier y es detectada en todos los puntos de profundidad simultáneamente. Esto hace que el FD-OCT pueda adquirir una mayor cantidad de imágenes por segundo (100 cuadros/s vs 15-20 cuadros/s) y a una mayor velocidad de pullback (20 mm/s vs 1-3 mm/s). Lo anterior ha facilitado enormemente el procedimiento para crear un ambiente libre de glóbulos rojos: mientras que con TD-OCT se requiere ocluir con un balón el segmento de la arteria a examinar, con FD-OCT basta con la infusión de contraste para “lavar” la arteria y obtener una imagen adecuada. Comparado con IVUS, OCT provee imágenes de menor profundidad debido a la menor penetración de la luz en el tejido (2 mm vs 10 mm), aunque con mayor resolución. En la Tabla 1 se exponen las principales diferencias entre cada sistema de OCT y el IVUS.<sup>7</sup> Sus características han hecho

del OCT una herramienta de imagen ideal para la evaluación de los componentes superficiales de la placa coronaria y “struts” del stent.<sup>1-6</sup> A continuación, en la Tabla 2, describimos un protocolo a seguir para la adquisición de estas imágenes.

### Bases de la interpretación del OCT

Para interpretar una imagen obtenida mediante la técnica de OCT existen dos principios fundamentales, que en su inter-relación permiten el reconocimiento de las estructuras de la pared arterial coronaria.<sup>8</sup>

**a) Reflexión de la luz:** Es la cantidad de luz reflejada por el tejido y posteriormente analizada por el sistema de OCT, la cual nos va a dar la escala de colores o brillo.

**b) Atenuación de la luz:** Es la capacidad de penetración de la radiación de la luz en los diferentes componentes del tejido, lo que nos va a dar la capacidad de obtener o no imágenes en la profundidad de la estructura analizada.

### Aplicaciones Clínicas

Actualmente, el OCT es de utilidad preferentemente en dos contextos<sup>8</sup>:

	TD-OCT	FD-OCT	IVUS
Fuente de Energía	Luz Infrarroja	Luz Infrarroja	Ultrasonido
Longitud de Onda	1.3 $\mu$ m	1.3 $\mu$ m	35-80 $\mu$ m
Resolución	15 $\mu$ m (axial)	15 $\mu$ m (axial)	100-200 $\mu$ m (axial)
Frame Rate	15-20 cuadros/s	100 cuadros/s	30 cuadros/s
Velocidad de pullback	1-3 mm/s	20 mm/s	0.5-1 mm/s
Penetración en el tejido	1.5-2 mm	2 mm	10 mm

1. Anticoagulación, típicamente con heparina
2. Nitroglicerina intracoronaria, para obtener el máximo diámetro posible del vaso a interrogar
3. Cuando una estenosis coronaria produce una alteración del flujo a través de ella, se recomienda restablecer el flujo para permitir limpiar la sangre de la arteria con un bolo de contraste
4. Paso de guía de angioplastia 0.014” a distal del vaso a estudiar
5. Paso de catéter de OCT
6. Asegurar correcta canulación de la arteria a interrogar y llenar con contraste hasta la punta del catéter de alto flujo
7. Infusión de contraste: 3-4 mL/s para la arteria coronaria izquierda y 2-3 mL/s para la arteria coronaria derecha
8. Pullback con medio libre de sangre (basta con contraste en FD-OCT)

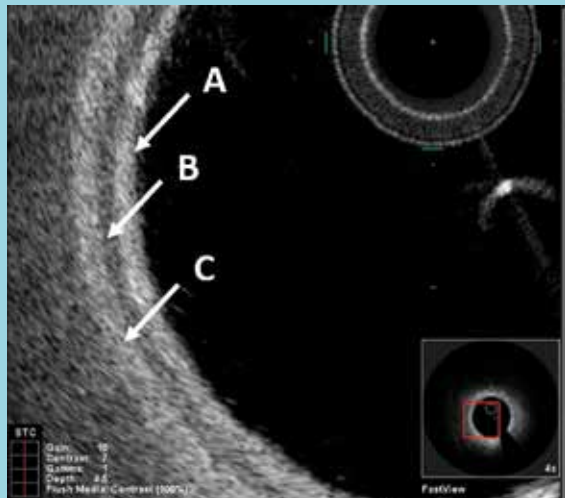


Figura 1: Artería Coronaria normal. Nótese la estructura de 3 capas, observándose desde el lumen a la periferia:

A- Íntima: Alta reflexión, baja atenuación

B-Media: Baja reflexión, baja atenuación

C-Adventicia: Alta reflexión y baja atenuación



- 1) Evaluación del proceso de aterosclerosis coronaria; y
- 2) Evaluación de la implantación de stent y sus resultados alejados.

A continuación, basados en imágenes obtenidas en nuestro laboratorio, detallaremos cada una de las aplicaciones clínicas descritas previamente.

### 1- Evaluación de la Aterosclerosis Coronaria

En un vaso normal, el OCT permite distinguir claramente las 3 capas (íntima, media y adventicia) de acuerdo a sus características de reflexión y atenuación (Figura 1). La pérdida de esta arquitectura normal permite identificar las lesiones que posteriormente describiremos.<sup>9</sup>

**Lesión aterosclerótica:** Una lesión es vista en el OCT como una masa dentro de la pared de la arteria, engrosamiento intimal focal o pérdida de la arquitectura de las 3 capas del vaso.<sup>9</sup>

A continuación describiremos los 3 principales tipos de lesiones descritos mediante OCT:

Figura 2. Distintos tipos de lesiones coronarias, de acuerdo a sus componentes.

A- Placa Fibrosa: Entre las 3 y las 9 se observa un engrosamiento con alta reflexión y baja atenuación (colágeno y músculo liso).

B- Placa Fibrocálcica: Entre las 9 y 11 se observa una estructura con baja reflexión, baja atenuación y bordes bien delimitados (calcio), inmerso en componente fibroso.

C- Fibroateroma Se observa una lesión entre las 8 y las 11, caracterizada por baja reflexión, baja atenuación y bordes difuminados (rico en lípidos/core necrótico). La medición de la capa fibrosa en este caso es de 290  $\mu\text{m}$  (línea amarilla), compatible con fibroateroma de capa gruesa. Nótese que la atenuación que produce la lesión no permite ver la real magnitud de ésta.

D- Fibroateroma de capa delgada (TCFA)

Entre las 4 y las 7 se observa una lesión compatible con un fibroateroma (descrito previamente). La medición en este caso de la capa fibrosa es de 40  $\mu\text{m}$  (en amarillo).

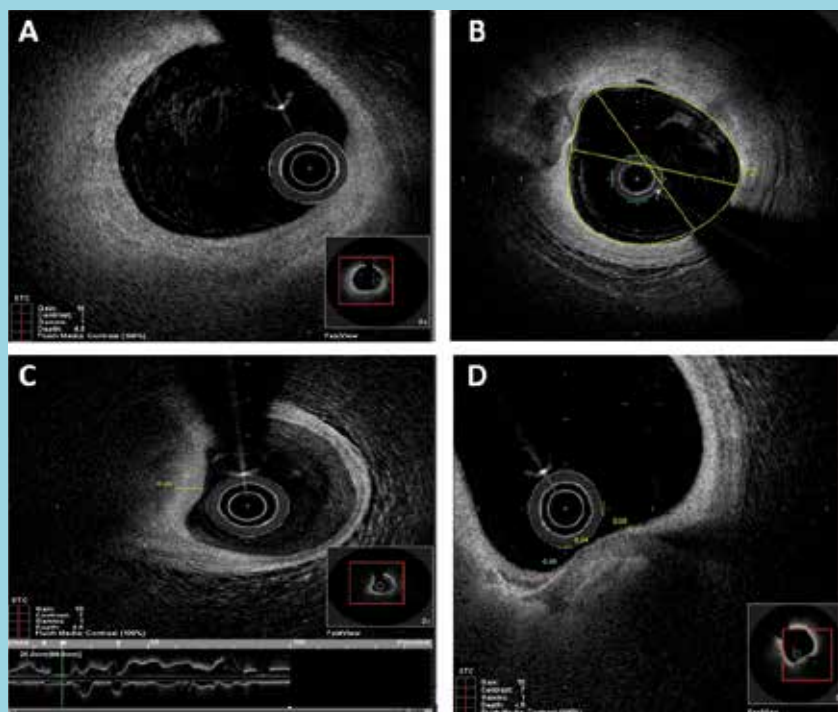
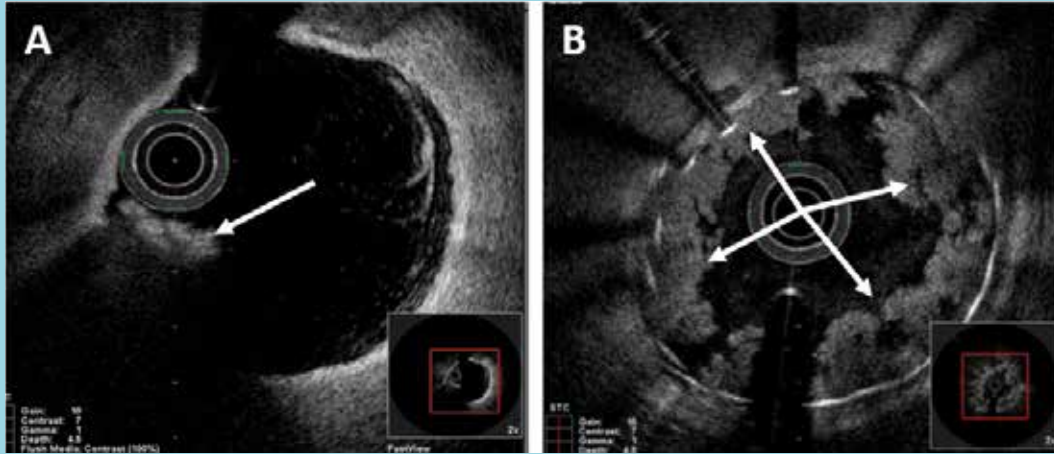




Figura 3. Trombo Rojo y Blanco.

- A- Trombo Rojo: Se observa una ruptura de placa con una estructura entre las 8 y las 9, caracterizada por alta reflexión y alta atenuación.
- B- Trombo Blanco: Se observa una trombosis del stent con abundante contenido de estructuras con reflexión intermedia y baja atenuación (trombos blancos).



**a) Placa fibrosa:** es aquella lesión caracterizada histológicamente por ser rica en colágeno y músculo liso.<sup>9</sup> En el OCT se observa como un engrosamiento de la íntima con una alta reflexión (brillante) y baja atenuación (deja pasar la luz) (Figura 2 A).

**b) Placa fibro-cálcica:** Contiene tejido fibroso (colágeno y músculo liso) (descrito previamente) con áreas de calcio, vistas en el OCT como regiones con baja reflexión (oscuras), baja atenuación (deja pasar la luz) y bordes bien delimitados.<sup>9</sup> (Figura 2 B)

**c) Placa rica en lípidos o fibroateroma:** Son lesiones con contenido rico en lípidos con un núcleo necrótico, cubierto por una capa fibrosa, de grosor variable. Al OCT se observan como regiones de baja reflexión (oscuras) con alta atenuación (no deja pasar la luz) con bordes difuminados (a

diferencia del calcio).<sup>9</sup> Cabe destacar que la predominancia necrótica o lipídica del núcleo no puede diferenciarse por OCT, ya que las imágenes de estas dos características son similares. Otro concepto importante es que con el OCT no se puede medir la carga de placa (plaque burden), porque los núcleos lipídicos/necróticos tienen alta atenuación y no se visualiza hasta que punto se extienden hacia la media. En cambio, el IVUS permite efectuar esta medición. (Figura 2 C).

Los fibroateroma de capa delgada (TCFA, thin-cap fibroatheroma), son aquellos en que la capa fibrosa que cubre el contenido lipídico mide < 65  $\mu\text{m}$ . Los TCFA se han definido como una lesión vulnerable con alta probabilidad de ruptura y de esta manera con potencialidad de producir un síndrome coronario agudo.<sup>9</sup> (Figura 2 D).

Del mismo modo, es posible encontrar otros componentes

Figura 4. Otros componentes que pueden ser observados en una placa aterosclerótica

- A-Macrófagos: Se observan entre las 2 y las 3 como un punteado confluyente con alta reflexión y alta atenuación en un fibroateroma.
- B- Vasculatura Intimal: Se observa entre las 7 y las 8, como una región ovoídea de baja reflexión y baja atenuación dentro del tejido intimal.
- C- Cristales de Colesterol: Se observa entre las 4 y 5, como una estructura de alta reflexión y baja atenuación dentro de un fibroateroma,

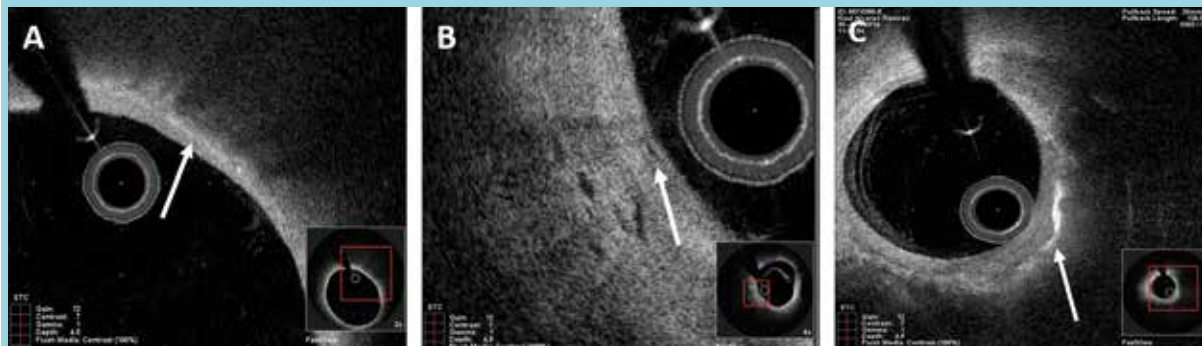




Tabla 3. Características generales de los diferentes tejidos visualizados en OCT

Tejido	Reflexión	Atenuación	Aspectos Generales
Calcio	+	+	Bordes bien delimitados, baja señal con regiones heterogéneas
Lípidos / núcleo necrótico	++	+++	Bordes difuminados, alta señal superficial seguida por muy baja señal
Fibroso	++	+	Tejido brillante homogéneo
Trombo Rojo	+++	+++	Rica señal superficial, baja penetración
Trombo Blanco	+++	+	Rica señal con mayor penetración que trombo rojo
Capa media	+	+	Región de baja señal, limitada por 2 bandas de rica señal
Membrana Elástica Interna y Externa	+++	+	Bandas de alta señal (+- 20 µm)

de interés en las diferentes lesiones coronarias:

**a) Trombos:** Aparecen como una masa unida a la superficie luminal o flotando dentro del lumen. El OCT es capaz de distinguir trombos rojos y blancos, aunque la mayoría de las veces se trate de un trombo con un componente mixto y predominancia de glóbulos rojos o plaquetas, respectivamente. El trombo rojo se observa como una estructura con alta reflexión y alta atenuación, más bien heterogéneo (Figura 3A), a diferencia del trombo blanco que se observa como una estructura de reflexión intermedia y baja atenuación<sup>9</sup>. (Figura 3B).

**b) Acumulación de macrófagos:** Ocasionalmente pueden observarse en el contexto de un fibroateroma, como un punteado confluyente caracterizados en OCT por una alta reflexión y alta atenuación<sup>9</sup> (Figura 4 A).

**d) Vasculatura intimal y cristales de colesterol:** La vasculatura intimal se observa como regiones bien delineadas ovoideas con baja reflexión y baja atenuación; se ignora si estos vasos se comunican con el lumen o emanan desde los vasa vasorum.<sup>9</sup> (Figura 4B).

Los cristales de colesterol se ven como estructuras con alta reflexión y baja atenuación dentro de una placa (Figura 4C).

## 2. Mecanismos de Síndromes Coronarios Agudos

Además de permitir caracterizar de mejor manera aquellas lesiones que tienen un mayor potencial de producir un evento coronario, OCT ha ayudado en la comprensión de los mecanismos que subyacen el accidente de placa y la producción de un síndrome coronario agudo.<sup>11</sup>

**a) Ruptura de Placa:** Frecuentemente ocurren en el contexto de un TCFA y muestran características de desgarro in-

Figura 5. Mecanismos de Síndrome Coronario Agudo

**A- Ruptura de Placa:** Se observa una solución de continuidad intimal con una ruptura de un fibroateroma y exposición de core necrótico al torrente sanguíneo. La imagen intraluminal observada entre 2-3 corresponde probablemente a un artefacto.

**B- Nódulo Calcificado:** Entre las 9 y las 11, se observa como una estructura de calcio que protruye al lumen.

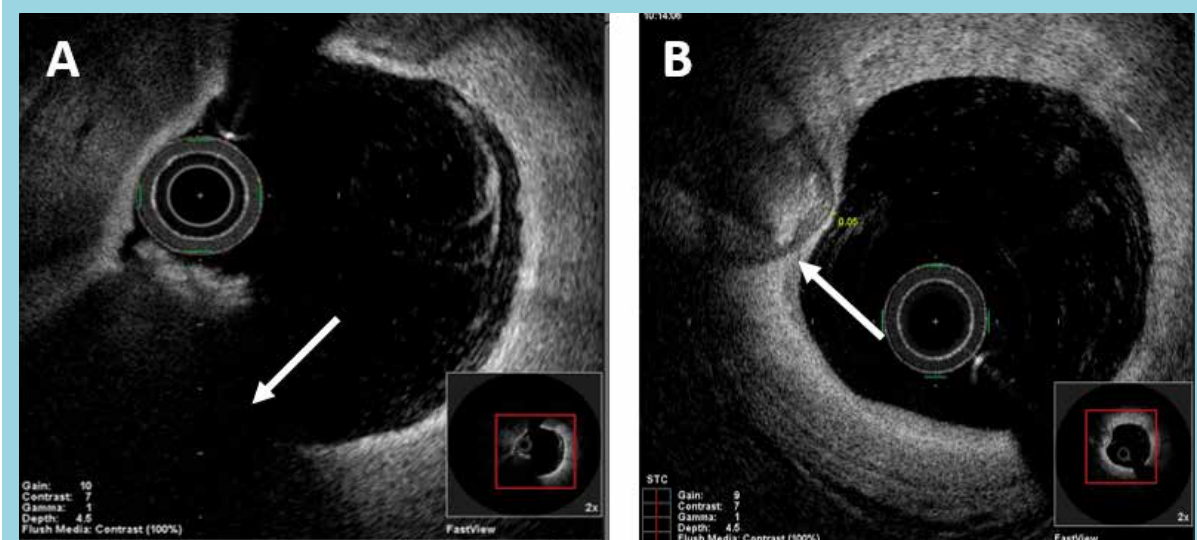
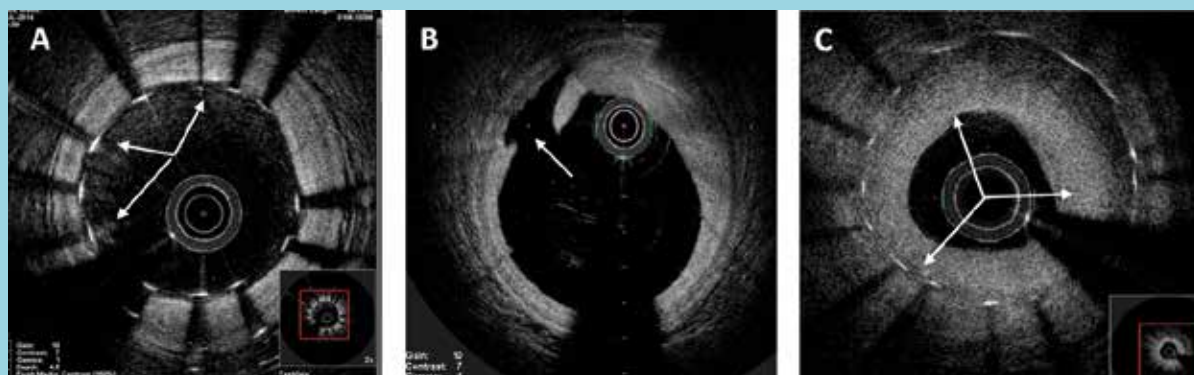


Figura 6. Stents y evaluación

A- Struts de los stents: Son estructuras de alta reflexión y alta atenuación. Generan una sombra a posterior que impide ver con claridad la aposición de éstos a la íntima.

B- Disección de borde de Stent: Entre las 11 y 12 se observa un rasgo de apertura del tejido intimal en el borde de un stent, posterior al implante de éste.

C- Re-estenosis del Stent: Se observa un tejido que recubre el stent de naturaleza heterogénea que determina una estrechez en el lumen del vaso.



timal, disrupción o disección de la capa fibrosa (Figura 5 A)

**b) Erosión de Placa:** Se observa como una evidencia de trombo, con una superficie luminal irregular y la ausencia de ruptura de la capa evaluada en múltiples cuadros.

**c) Nódulo Calcificado:** Es definido como una o múltiples regiones de calcio que protruyen dentro del lumen. (Figura 5B).

En algunas experiencias se ha descrito con el OCT diferencias en las lesiones de los vasos afectados en un síndrome coronario agudo (SCA), de acuerdo a si la presentación clínica de un paciente es la de un infarto con o sin supra-desnivel del ST, sin embargo esto aún requiere mayores estudios.<sup>11, 12</sup>

### 3. Evaluación de Implantes de Stents

El rol del OCT en la evaluación del implante del stents incluye la expansión y aposición del stent, evaluación de las disecciones de los bordes de stent, prolapso de tejido, cobertura del stent y re-estenosis.<sup>9</sup>

Los "struts" de los stent en el OCT se observan como estructuras de alta reflexión y alta atenuación, generando una sombra a posterior e impidiendo ver directamente la aposición de estos en la íntima del vaso<sup>13</sup> (Figura 6A).

#### a) Expansión y aposición del stent:

Se habla de sub-expansión del stent cuando no se logra

adquirir el diámetro objetivo y de mal- aposición cuando la distancia axial entre la superficie del "strut" a la superficie luminal es mayor que el grosor del "strut" (incluyendo el polímero si está presente). Si la distancia es menor que el grosor del "strut", entonces estos stents se consideran apuestos<sup>9</sup>.

Dada la alta atenuación que generan, no es posible ver la aposición exacta del "strut" en la íntima. La mejor forma de evaluar esto es saber con exactitud el diámetro exacto del "strut" + polímero y extrapolar esta medida desde la cara luminal del "strut" a la íntima. Explicado de otra forma, como lo que se ve es el reflejo del stent/polímero la distancia al plano de la placa debe ser igual o menor a la suma de ambos medido desde la mitad del reflejo.<sup>10, 13</sup> Es sabido que la angioplastia primaria con stent frecuentemente tiene resultados sub-óptimos. En estos casos el OCT ayuda para que los stents queden bien expandidos y apuestos.<sup>14</sup>

#### b) Disecciones de los bordes del stent

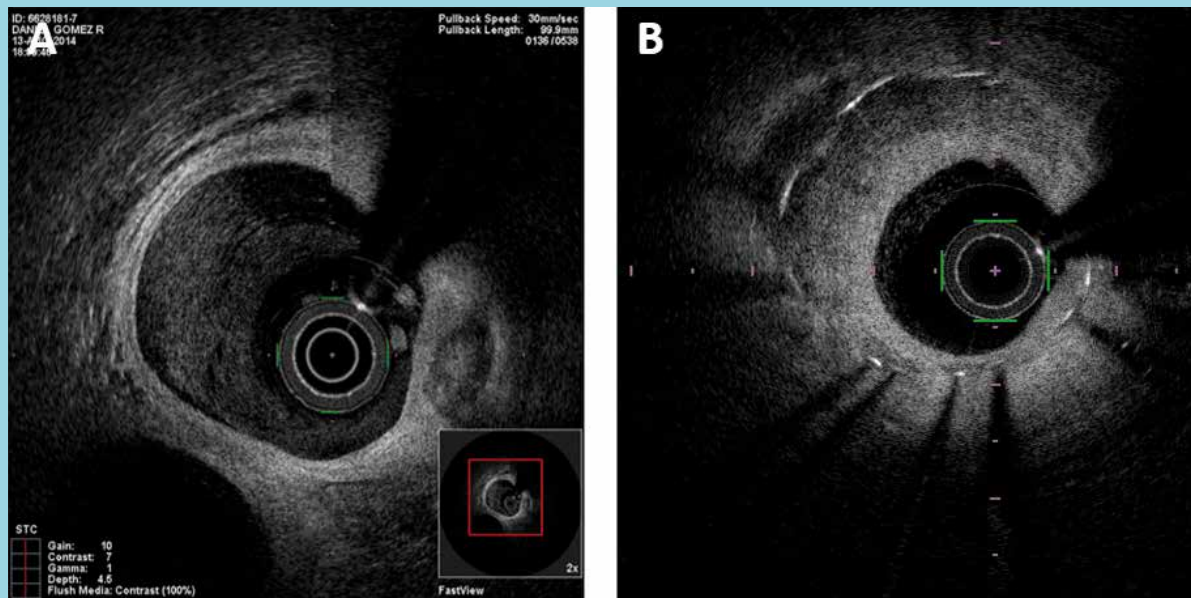
Dado la alta resolución que ofrece el OCT, frecuentemente se identifican disecciones en los bordes de los stent (< 5 mm del borde proximal y distal respectivamente). (Figura 6B). Sin embargo, actualmente no existe una recomendación formal para tratar o no estas disecciones. Estudios no randomizados concluyen que podrían dejarse sin tratar aquellas disecciones de los bordes de stent



Figura 7. Artefactos

**A-** Artefacto de Células Sanguíneas y de discontinuidad: En el lumen de la arteria se observa un contenido que es secundario a artefacto por mal "lavado" de la arteria. Además a las 1 del reloj se observa una discontinuidad de la pared la arteria secundario a un rápido movimiento de la guía. A las 3 se observan dos estructuras redondeadas en relación a la guía que impresionan como trombos blancos.

**B-** Artefacto por excentricidad de la Guía de OCT: Los struts entre las 9 y las 12 se observan más elongados que los más próximos a la guía de OCT (fenómeno de carrusel). Se observa también proliferación de tejido dentro del stent, compatibles con restenosis.



que tengan las siguientes características: < 1.75 mm de longitud; < 2 flaps concomitantes; < 0.52 mm de profundidad; < 0.33 mm de apertura del flap; no extensión más allá que la capa media; o, en general, que no comprometan más de un cuadrante de la circunferencia del vaso.<sup>15</sup>

#### c) Prolapso de Tejido

Se observa como una proyección de tejido dentro del lumen entre los struts del stent posterior a la implantación. Es más frecuentemente observado cuando el stent es puesto sobre un TCFA o un núcleo necrótico y su rol pronóstico es aún incierto. Cabe considerar que puede ser difícil diferenciar entre prolapso, trombo, disección intra-stent o intimal y neo-intima.<sup>9</sup>

#### d) Recubrimiento de los Stents

La ausencia de endotelización de los "struts" se ha relacionado a mayor incidencia de eventos adversos, como trombosis del stent.<sup>8</sup> Si algún tejido puede ser identificado

sobre los "struts", la naturaleza precisa del tejido que recubre a éstos no se puede determinar con exactitud con el OCT (endotelio, trombo, neoíntima).<sup>10</sup>

#### e) Re-estenosis

Se visualiza como una señal de baja o alta intensidad cubriendo los "struts" del stent. La relación entre la intensidad de señal de la re-estenosis y el tejido de base ha sido sólo documentada en casos raros y no es generalmente entendida. (Figura 6C). De forma más relevante, OCT puede ayudar a dilucidar en algunos casos el mecanismo de la re-estenosis y de esta manera guiar el tratamiento (fractura o subexpansión del stent).<sup>9</sup>

#### 4. Mediciones Cuantitativas

Mediante softwares incluidos en la consola de OCT, podemos realizar mediciones cuantitativas, como el área del vaso, diámetro máximo y mínimo, lo cual permite planificar una intervención coronaria de manera rápida y preci-



sa definiendo, por ejemplo, el diámetro y largo del stent a utilizar.<sup>9</sup>

### 5. Artefactos más frecuentes

En algunas ocasiones, se producen artefactos que hay que conocer para poder hacer una adecuada interpretación clínica del segmento de la arteria coronaria analizado.<sup>10</sup> Entre éstos, señalaremos:

**a) Artefacto por la presencia de células sanguíneas:** La presencia de contenido intraluminal de alta reflexión suele ser secundario a un deficiente “lavado” de la arteria o a una estenosis crítica que dificulta el llenado distal a la lesión. Puede confundirse con trombos rojos. Se soluciona incrementando la tasa de “flush” de contraste dentro de la arteria o permeabilizando el vaso (Figura 7A).

**b) Artefacto por excentricidad de la guía de OCT:** Se puede observar el llamado Fenómeno de Carrusel, que se produce por las diferencias en la velocidad de barrido del haz de luz en las zonas más alejadas, lo que ocasiona pérdida de resolución lateral y da un aspecto más elon-

gado a los “struts” que están más distantes de la guía. (Figura 7 B).

**c) Artefacto de discontinuidad:** El rápido movimiento de la guía o la arteria coronaria produce un defecto de alineación de la pared del vaso (Figura 7A).

**d) Artefactos de plegamiento:** Se observa como un plegamiento del lumen de la arteria coronaria. Se pueden observar en bifurcaciones de grandes vasos.

### *Conclusión:*

Con el OCT podemos obtener imágenes de alta resolución que pueden facilitar y optimizar la intervención coronaria, así como evaluar sus resultados a largo plazo. Además, el OCT nos ha permitido mejorar considerablemente nuestro entendimiento de la biología vascular en la aterosclerosis y de los fenómenos que determinan la producción de síndromes coronarios agudos.

Se requiere de más ensayos para validar el uso clínico del OCT y establecer definiciones y mediciones standard de esta tecnología. También es necesario probar su seguridad y evaluar su utilidad en mejorar los outcomes clínicos.



## Referencias:

1. YOUNGQUIST R, CARR S, DAVIES D. Optical coherence domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett* 1987; 12: 158–60.
2. TAKADA K, YOKOHAMA I, CHIDA K, NODA J. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on interferometric technique. *Appl Opt* 1987; 26: 1603–6.
3. TEARNEY G, BREZINSKI M, BOUMA B, BOPPART S, PITRIS C, SOUTHERN J, et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 1997; 276: 2037–9.
4. DE BOER J, CENSE B, PARK B, PIERCE M, TEARNEY G, BOUMA B. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2003; 28: 2067–9.
5. YUN S, TEARNEY G, DE BOER J, IFTIMIA N, BOUMA B. High speed optical frequency-domain imaging. *Opt Express* 2003; 11: 2953–63.
6. BOUMA BE, YUN SH, VAKOC BJ, SUTERMJ, TEARNEY GJ. Fourier-domain optical coherence tomography: recent advances toward clinical utility. *Curr Opin Biotechnol* 2009; 20: 111–8.
7. FERRANTE G, PRESBITERO P, WHITBOURN R, BARLIS P. Current applications of optical coherence tomography for coronary intervention. *International Journal of Cardiology* 2013; 165: 7-16.
8. REGAR E, PRATI F. Optical Coherence Tomography. EEC-KOUT E. The PCR – EAPCI Textbook. Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine. Toulouse – France. European Digital & Publishing 2015.
9. TEARNEY G, REGAR E, AKASAKA T, ADRIAENSSENS T, BARLIS P, BEZERRA H, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies A Report From the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1058–72.
10. BEZERRA H, COSTA M, GUAGLIUMI G, ROLLINS A, SIMON D. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review *J Am Coll Cardiol Intv* 2009; 2: 1035–46.
11. INO Y, KUBO T, TANAKA A, KUROI A, TSUJIOKA H, IKEJIMA H. Difference of Culprit Lesion Morphologies Between ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. An Optical Coherence Tomography Study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 76–82.
12. TANAKA A, IMANISHI T, KITABATA H, KUBO T, TAKARADA S, TANIMOTO T, et al. Morphology of exertion triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Circulation* 2008; 118: 2368 –73.
13. TERASHIMA M, KANEDA H, SUZUKI T. The role of Optical Coherence Tomography in Coronary intervention. *Korean j intern med* 2012; 27: 1-12.
14. MARTÍNEZ G, NG M. Utilidad de la Tomografía por coherencia óptica en la evaluación del implante de stents coronarios. *Rev Chil Cardiol* 2014; 33: 58-60.
15. CHAMIÉ D, BEZERRA H, ATTIZZANI G, YAMAMOTO H, KANAYA T, STEFANO G, et al. Incidence, Predictors, Morphological Characteristics, and Clinical Outcomes of Stent Edge Dissections Detected by Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6: 800–13.



## Instrucciones a los autores

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

### Artículos

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

### Página de Título

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

### Resumen

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

### Introducción

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

### Métodos

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

### Resultados

Presente los resultados de manera lógica, secuencial, contestando primero al objetivo del estudio y luego a sus objetivos secundarios. No comente o discuta los resultados en esta sección.

### Discusión

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

### Referencias

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

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

### Tablas y Figuras

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

### Casos Clínicos

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

### Cartas al Editor y otros

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

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

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



## Guía de exigencias para los manuscritos

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

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

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

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

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

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

---

---

---

---

---

---





## *Identificación de la responsabilidad de autoría*

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

### **TITULO DEL MANUSCRITO:**

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

---

---

---

---

---

---

---

## *Declaración de Conflicto de Intereses:*

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

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

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

$$\langle x, y \rangle = \sum_{i=1}^n x_i y_i \quad (1)$$

where  $x = (x_1, \dots, x_n)$  and  $y = (y_1, \dots, y_n)$  are vectors in  $\mathbb{R}^n$ . The norm of a vector  $x$  is defined by

$$\|x\| = \sqrt{\langle x, x \rangle} = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (2)$$

The distance between two vectors  $x$  and  $y$  is defined by

$$d(x, y) = \|x - y\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (3)$$

The set of all vectors  $x$  in  $\mathbb{R}^n$  such that  $\|x\| = 1$  is called the unit sphere. The set of all vectors  $x$  in  $\mathbb{R}^n$  such that  $\|x\| \leq 1$  is called the unit ball.

The distance between two points  $x$  and  $y$  in the unit ball is defined by

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (4)$$

The distance between two points  $x$  and  $y$  on the unit sphere is defined by

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (5)$$

The distance between two points  $x$  and  $y$  in the unit ball is defined by

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (6)$$

The distance between two points  $x$  and  $y$  on the unit sphere is defined by

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (7)$$

The distance between two points  $x$  and  $y$  in the unit ball is defined by

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (8)$$