



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Noche J, et al. Imágenes multimodales en diagnóstico de masas cardíacas
- Gabrielli L, et al. Galectina-3 e hipertensión arterial pulmonar
- Nieto E, et al. Telemedicina en el control del tratamiento anticoagulante
- Zalaquett R, et al. Reparación de la válvula aórtica bicúspide insuficiente

Investigación Básica

- Riquelme J, et al. Dexmedetomidina y generación de óxido nítrico

Editorial

- Romero T. ¿Qué falta hacer en Prevención Cardiovascular?

Caso clínico

- Cabrera I, et al. Melanoma con metástasis cardíaca

Artículo de revisión

- Bascañán C, et al. Ejercicio en pacientes con Hipertensión Pulmonar

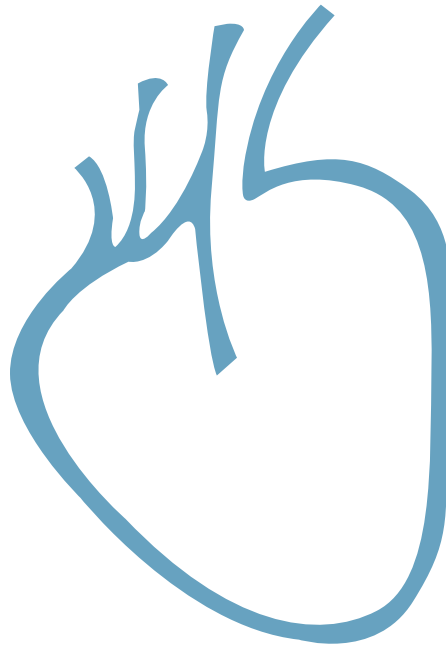
Artículo Especial

- Dr. Tabaré Vásquez, Premio Ciencia de la Paz 2015
- Dr. Fernando Lanás, Premio Mejor Investigador Latinoamericano 2015

Obituario

- *In Memoriam:* Dr. Alejandro Fajuri

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 2015- 2016

Dr. Ernesto Chaigneau Carmona

Dr. Carlos Fernández Cabalin

Dr. Claudio Parra Rocha

Dr. Gonzalo Urcelay Montesinos

Dr. Francisco Valdés Echenique

Directores 2016- 2017

Dra. Flor Fernández

Dr. Marcelo Llancaqueo

Dr. Mauricio Fernández

Dr. Hernán Prat

Dr. Jorge Caravantes

Filiales Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Filial V Región: Dr. Manuel Novajas

Filial Concepción: Dr. Enrique Seguel Soto

Filial Sur: Dr. Rodrigo Miranda Hermosilla

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: karen.sepulveda@sochicar.cl
www.sochicar.cl



Editor

Dr. Ricardo Zalaquett

Co-Editor

Dr. Gastón Chamorro

Editores Adjuntos

Dr. Douglas Greig

Dr. Gastón Dussailant

Dr. Juan Carlos Bahamondes

Editor Resúmenes en Inglés

Dr. Gastón Chamorro

Periodista

Srta. Perla Ordenes

Secretaria

Sra. Karen Sepúlveda

Comité Editorial Asesor

Dra. Mónica Acevedo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Francisco Albornoz, Hospital Higuera Talcahuano.

Dr. Jorge Bartolucci, Universidad de Los Andes.

Dr. Edgardo Escobar, Hospital San Borja Arriarán.

Dr. Rodrigo Hernández, Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.

Dr. Alexis Lama, Universidad Andrés Bello.

Dr. Fernando Lanús, Universidad de La Frontera.

PhD. Sergio Lavandero, Universidad de Chile.

Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dra. María Teresa Massardo, Universidad de Chile.

PhD. Carolina Nazzari, Universidad de Chile.

Dra. María Paz Ocaranza, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Oneglio Pedemonte, Hospital Gustavo Fricke.

Dr. Juan Carlos Prieto, Universidad de Chile.

Dr. Attilio Rigotti, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. José Roberto Sánchez, Hospital Guillermo Grant Benavente.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Josep Brugada, Universidad de Barcelona, España.

Dr. Pedro J. del Nido, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

Dr. Walter Durán, University of Medicine and Dentistry, New Jersey, USA.

Dr. Marco Antonio Martínez-Ríos, Instituto Nacional de Cardiología de México "Ignacio Chávez" México.

Dr. Carlos A Mestres, MD, PhD, FETCS I Cleveland Clinic Abu Dhabi.

Dr. Carlos A Morillo, McMaster University, Ontario, Canadá.

Dr. Augusto Pichard, Medstar Washington Hospital Center Washintong, USA.

Dr. Conrad Simpfendorfer, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.

Dr. Tomás Romero, Sharp Chula Vista Medical Center, California, USA.

Dr. Daniel Villareal, SUNY Upstate Medical University, New York, USA.

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

Producción Gráfica: taller700 / patriciouribeb@taller700.cl / Impresión: A Impresores.



Índice

Investigación Clínica

-
- **Utilidad de la imagen en Multi-Modalidad para el diagnóstico diferencial de las masas cardíacas** 11
Julián Noche, Francisco Albornoz.
-
- **Remodelado auricular derecho y niveles plasmáticos de Galectina-3 se relacionan con la capacidad funcional de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.** 19
Luigi Gabrielli, Hugo Verdejo, María Paz Ocaranza, Pablo Sepúlveda, Fernando Baraona, Manuel Salinas, Rodrigo Saavedra, Silvana Llevaneras, Clara Quiroga, Bernardita Garayar, Sergio Lavandero, Pablo Castro.
-
- **Impacto de la Telemedicina en la calidad del Control de Tratamiento Anticoagulante Oral.** 32
Elena Nieto, Ángela Roco, Bárbara Brintrup, Carlos Ramírez, Priscilla Barrera, René Meneses, Jorge Carabantes, Juan Ovalle, Irma Matus de la Parra, Omar Zagmutt, Carlos Gallardo, Vladimir Pizarro, Juan Cayún.
-
- **Veinte años de reparación de la válvula aórtica bicúspide insuficiente** 41
Ricardo Zalaquett, Santiago Besa, Juan Contreras, Joaquín Gundelach, Cecilia Muñoz, Patricio González SM.



Investigación Básica

- *Dexmedetomidina genera óxido nítrico mediante un mecanismo independiente del óxido nítrico sintasa inducible.* 49
Jaime Riquelme, Francisco Westermeier, Zully Pedrozo, Lorena García, Mauricio Ibacache, Gina Sánchez, Sergio Lavandero.

Editorial

- *¿Qué nos falta por hacer en la Prevención Cardiovascular?* 52
Tomás Romero.

Casos Clínicos

- *Reporte de dos casos clínicos de melanoma con metástasis cardíacas (“Dos caras de una misma moneda”).* 56
Ignacio Cabrera-Samith, Pamela Rojo, Iván Palma, Bárbara Clericus, Ernesto Larraín, Rafael Selman.

Artículo de Revisión

- *Beneficios del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar: revisión bibliográfica.* 65
Carolina Bascuñán, Jorge Cancino.

Artículo especial

- *Discurso Dr. Tabaré Vázquez, Presidente de Uruguay, en Congreso Interamericano de Cardiología.* 67
- *Dr. Fernando Lanas, premio al Mejor Investigador Latinoamericano 2015* 71

Obituario

- *In memoriam: Dr. Alejandro Fajuri* 73



Summary

Clinical Research

- **Multi-modality imaging for diagnosis and characterization of cardiac masses.** 11
Julián Noche, Francisco Albornoz.
- **Right atrial remodeling and plasma levels of Galectin-3 are related to functional capacity in patients with Pulmonary Artery Hypertension.** 19
Luigi Gabrielli, Hugo Verdejo, María Paz Ocaranza, Pablo Sepúlveda, Fernando Baraona, Manuel Salinas, Rodrigo Saavedra, Silvana Llevaneras, Clara Quiroga, Bernardita Garayar, Sergio Lavandero, Pablo Castro.
- **Impact of tele-medicine for control of oral anticoagulant treatment.** 32
Elena Nieto, Ángela Roco, Bárbara Brintrup, Carlos Ramírez, Priscilla Barrera, René Meneses, Jorge Carabantes, Juan Ovalle, Irma Matus de la Parra, Omar Zagmutt, Carlos Gallardo, Vladimir Pizarro, Juan Cayún.
- **Repair of the regurgitant bicuspid aortic valve: a twenty year experience** 41
Ricardo Zalaquett, Santiago Besa, Juan Contreras, Joaquín Gundelach, Cecilia Muñoz, Patricio González SM.



Basic Research

- *Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism.* 49
Jaime Riquelme, Francisco Westermeier, Zully Pedrozo, Lorena García, Mauricio Ibacache, Gina Sánchez, Sergio Lavandero.

Editorial

- *Cardiovascular Prevention: what is missing* 52
Tomás Romero.

Clinical Cases

- *Melanoma with cardiac metastasis: report of two cases* 56
Ignacio Cabrera-Samith, Pamela Rojo, Iván Palma, Bárbara Clericus, Ernesto Larraín, Rafael Selman.

Review Article

- *Benefits of exercise in patients with Pulmonary Artery Hypertension: a review* 65
Carolina Bascuñán, Jorge Cancino.

Special Article

- *Dr Tabaré Vásquez, “Ciencia de la Paz” Award 2015* 67
- *Fernando Lanas MD: 2015 Best Latin-American investigator Award* 71

Obituary

- *In memoriam: Dr. Alejandro Fajuri* 73







Utilidad de la imagen en multi-modalidad para el diagnóstico diferencial de las masas cardíacas

Julián Noche¹, Francisco Albornoz²

1. Jefe Programa Imagen Cardíaca Avanzada, Hospital Las Higueras de Talcahuano, Chile. Former Fellow Medicina Cardiovascular e Imagen Cardíaca Avanzada, Departamento de Medicina Cardiovascular, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA. Docente programa de Post-Grado Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Chile.

2. Jefe Medicina Cardiovascular Integrada UAT, Hospital Las Higueras de Talcahuano, Chile. Former Fellow Medicina Cardiovascular y Cardiología Intervencional, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA. Master en Ciencias de la Investigación Clínica, Profesor Asociado de Medicina y Director de Programa de Post-grado de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.

Recibido 26 de diciembre 2015 / Aceptado 2 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 11-18

Introducción: El presente trabajo es un estudio descriptivo de una serie de casos con masas cardíacas cuyo estudio involucró múltiples modalidades de imagen no invasiva, incluyendo Ecocardiograma (ECO), Tomografía Axial Computada Cardíaca (TAC), PET/CT (Tomografía de Emisión de Positrones) y Resonancia nuclear magnética (RNM) Cardíaca.

Objetivo: Establecer la capacidad diagnóstica de la multi-modalidad de imagen en el estudio etiológico y localización de una masa cardíaca pesquisada inicialmente por ECO transtorácico.

Método: Se realizó un análisis descriptivo de 37 casos estudiados con diversas modalidades de imagen no invasiva en Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, entre Julio 2014 y Julio 2015, La naturaleza de las masas fue determinada por biopsia, cirugía o seguimiento clínico.

Resultados: Del total de masas, 14 (39%) fueron tumores confirmados por biopsia; 11 (30%) correspondieron a trombos; 1 caso (2.8%) fue una masa valvular infecciosa; 1 caso (2.8%) correspondió a calcificación caseosa del anillo Mitral; 1 caso (2.8%) fue variante normal y solo 1 caso (2.8%) fue indeterminado; 6 (17%)

casos fueron masas de localización extracardíaca. La modalidad ECO + RNM Cardíaca fue suficiente para caracterizar localización y tipo histológico en 28 casos (76%); la modalidad ECO + TAC Cardíaca + RNM Cardíaca fue necesaria en 7 casos (19%); La modalidad ECO + TAC Cardíaca + RNM Cardíaca + PET/CT fue necesaria en 1 caso (2.5%) para la actividad mitótica celular; la modalidad ECO + RNM Cardíaca + PET/CT fue necesaria en 1 caso (2.5%) para localización, tipo histológico, calcio y actividad infecciosa. La modalidad ECO + TAC Cardíaca no permitió identificar localización, tipo histológico con calcificación y /o tejido adiposo.

Conclusión: La multi-modalidad de imagen permitió identificar la etiología y localización de la masa cardíaca en el 97% de los casos. La combinación ECO + RNM Cardíaca fue la modalidad más usada. La TAC Cardíaca es particularmente útil para caracterizar calcificaciones y/o tejido adiposo y el PET/CT para caracterizar actividad metabólica (infección activa y actividad mitótica celular).

Palabras clave: Imagen Cardíaca No Invasiva, TAC Cardíaco, Resonancia Magnética Cardíaca, Ecografía Cardíaca, Multimodalidad.

Correspondencia:
Dr. Julián Noche.
ultranoche@hotmail.com



Multi-modality imaging for diagnosis and characterization of cardiac masses

Background: We analyzed a series of patients with cardiac masses who were studied using multiple imaging modalities, including echocardiography (ECHO), CT Scan, Magnetic Resonance imaging (RNM) and PET/CT

Aim: to determine the usefulness of multi-modality imaging in determining the etiology and location of cardiac masses initially detected by ECHO

Methods: 37 patients selected by the presence of a cardiac mass detected by ECHO were submitted to different modalities of cardiac imaging in order to determine the nature, location and etiology of the mass

Results: 14 (39%) masses were tumors confirmed by biopsy; 11 (30%) fulfilled criteria to diagnose a thrombus; 1 patient (2.8%) had an infectious cardiac mass, another calcification of the mitral annulus, another turned out to be a normal variant and

only in one patient (2.8%) a diagnosis was not possible. Six patients had extra cardiac masses. ECHO plus RNM were sufficient to characterize location and histologic type in 28 patients (76%). Seven cases (19%) required ECHO plus CT scan. ECHO plus CT scan plus RNM plus PET/CT was required in 1 patient to establish mitotic activity. ECHO plus RNM plus PT/CT was necessary to determine location, histologic type, presence of calcium and infectious activity

Conclusion: Multimodality imaging allowed to determine etiology and location of cardiac masses in 97 % of cases. ECHO plus NMR was the combination most frequently used. CT scan was particularly useful to identify calcification and fat deposits and PET/CT to identify increased metabolic activity, either infection or mitotic activity.



Introducción: La ECO bidimensional es la modalidad de imagen diagnóstica primaria para el diagnóstico de las masas cardíacas¹. Posteriormente, con el desarrollo de la perfusión mediante el contraste ultrasonográfico fue posible diferenciar algunas características tisulares como la presencia de vascularidad y malignidad entre otras². No obstante, dadas las limitaciones inherentes a la tecnología del ultrasonido no es posible actualmente lograr un diagnóstico etiológico exacto utilizando aisladamente este método de imagen.

La RNM Cardíaca corresponde actualmente a una tecnología única que puede ser usada para evaluar la función y morfología ventricular, perfusión, viabilidad y metabolismo cardíaco³. Las diferentes características tisulares demostradas con la RNM Cardíaca han demostrado una excelente precisión en la diferenciación entre un tumor cardíaco y un trombo y puede ser de utilidad para la distinción entre neoplasias benignas y malignas⁴. Actualmente, existen distintos patrones reconocidos de imagen que se expresan en los diferentes protocolos de secuencias en la RNM Cardíaca las cuales pueden aproximar el diagnóstico de una masa cardíaca estableciendo si posee características benignas⁵⁻⁶ o malignas⁷⁻⁸.

Pese a la gran capacidad diagnóstica de la RNM Cardíaca en ciertas situaciones se requiere de la integración de otras tecnologías de imagen con propiedades únicas en la caracterización de ciertos tipos de tejido, como son la TAC Cardíaca⁹ y la Tomografía de Emisión de Positrones (PET/CT)¹⁰⁻¹².

El presente trabajo es un estudio descriptivo de una serie de casos con masas cardíacas cuyo estudio involucró múltiples modalidades de imagen no invasiva, incluyendo ECO, TAC Cardíaca, Tomografía de Emisión de Positrones (PET/CT) y RNM Cardíaca y cuyo objetivo central fue establecer la capacidad diagnóstica de la multi-modalidad de imagen en el estudio etiológico y localización de una masa cardíaca pesquisada inicialmente por ECO transtorácica.

Métodos:

Sujetos: Se realizó un análisis descriptivo de una serie de 37 casos estudiados en Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, entre Julio 2014 y Julio 2015 todos inicialmente estudiados con ECO transtorácica en la cual se diagnosticó la presencia de una masa cardíaca. Masa cardíaca fue definida como una estructura ecorrefringente a la ultrasonografía con bordes claramente definidos que delimita una estructura independiente la cual puede o no ser móvil y que claramente no corresponde a

las estructuras anatómicas halladas a la ECO transtorácica estándar. Inicialmente, el diagnóstico etiológico dependió del criterio clínico, considerándose básicamente tres causas probables: trombo, vegetación o neoplasia cardíaca. Se consideró trombo como diagnóstico etiológico ante la presencia de una masa ecorrefringente adherida al aspecto endocárdico auricular asociado al antecedente de fibrilación auricular, ante la presencia de una masa ecorrefringente adherida a un catéter o dispositivo intracardíaco en ausencia de fiebre y sin tratamiento antibiótico previo o ante la presencia de una masa ecorrefringente adherida al aspecto endocárdico de un segmento ventricular aquinético con o sin adelgazamiento de la pared miocárdica asociada. Se consideró la presencia de una vegetación frente a una masa ecorrefringente adherida a una válvula cardíaca o adherida a un catéter o dispositivo intracardiaco en presencia de fiebre con germen causante de endocarditis demostrado con al menos dos hemocultivos positivos. Se consideró ecocardiográficamente una neoplasia cuando no cumplió los criterios de trombo ni de endocarditis. Una vez que el diagnóstico ecocardiográfico fue de trombo, se decidió un tratamiento anticoagulante óptimo (definido como un INR entre 2-3 estando en tratamiento con Warfarina o Acenocumarol), o por el uso adecuado de Dabigatran, Rivaroxaban o Apixaban) por un plazo de un mes y posterior control ecocardiográfico. En el caso que el control ecocardiográfico no haya demostrado una disminución del tamaño o desaparición de la masa catalogada como trombo, se volvió a catalogar la masa como “neoplasia”. Una vez catalogado el hallazgo ecocardiográfico como “Neoplasia”, el siguiente test diagnóstico fue la RNM Cardíaca con un protocolo dedicado para estudio de masa cardíaca. En este punto el diagnóstico del tipo de tumor cardíaco dependió de la combinación de los distintos perfiles de intensidad de señal logrados con las secuencias predeterminadas para el estudio de tumor cardíaco. Si el perfil obtenido mediante la RNM Cardíaca fue compatible con un trombo, se estableció el diagnóstico de trombo cardíaco y posteriormente se inició el tratamiento con anticoagulación. En el caso de persistir la duda etiológica de la naturaleza de la masa cardíaca posterior a la realización de la RNM Cardíaca, se consideró realizar una TAC Cardíaca, una Tomografía por emisión de Positrones cardíaco y/o una biopsia cardíaca. Se consideró realizar una TAC Cardíaca ante la sospecha de una neoplasia metastásica cardíaca con el fin de determinar el tumor primario cardíaco y ante la sospecha de presencia de calcio dentro del tumor cardíaco. Se consideró realizar una Tomografía de emisión de Positrones en el caso que se consideró la sospecha de una masa de



etiología infecciosa o bien ante la sospecha de un tumor de naturaleza proliferativa indeterminada (tumor benigno no invasor o tumor maligno invasor). En el caso que utilizando los métodos diagnósticos antes descritos persistiese la duda diagnóstica, se realizó una biopsia que de acuerdo a la localización del tumor fue endomiocárdica obtenida por vía percutánea o bien mediante toracotomía.

Adquisición de las imágenes: El estudio por RNM Cardíaca se realizó usando un magneto de 1.5 Tesla (Siemens Avanto, Siemens, Malvern, Pennsylvania, Estados Unidos). El protocolo de RNM Cardíaca consistió en seis componentes: Black Blood RNM Cardíaca para la evaluación anatómica y evaluar la intensidad de señal en T1, T2 y distintas secuencias de supresión de tejido adiposo, Cine RNM Cardíaca para la evaluación anatómica y funcional, Realce de contraste en cinética de primer paso, Realce temprano de Gadolinio, Exploración de Tiempo de Inversión y Realce tardío de Gadolinio. El protocolo de Cine RNM Cardíaca se realizó mediante un protocolo "true-FISP". El protocolo de realce de contraste en cinética de primer paso se realizó utilizando secuencias FLASH con recuperación de saturación localizando y, posteriormente, determinando los planos de exploración, luego se administró el Gadolinio repitiendo la adquisición de imágenes en secuencia FLASH con recuperación de la saturación. Se utilizó Gadolinio dependiendo del clearance de creatinina: en casos de clearance de creatinina de 30 mL/min o más se utilizó Gadopentetato de Dimeglumina (Magnevist®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc, Berlin, Alemania) en dosis de 0.2 mL/kg (0.1 mmol/kg). En los casos de pacientes con clearance de creatinina entre 20 mL/min a 29 mL/min se utilizó Gadobutrol (Gadavist®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc, Berlin, Alemania) en dosis de 0.1 mL/kg (0.1 mmol/kg). El protocolo de Realce temprano de Gadolinio se realizó entre 1 a 3 minutos posterior a la administración de Gadolinio con varias secuencias true-FISP de disparo único con tiempo de inversión de 600 ms en un plano cardíaco. El protocolo de exploración del tiempo de inversión se realizó localizando la masa cardíaca índice y se procedió a realizar un tiempo de inversión sobre uno o más planos de corte. El protocolo de Realce Tardío de Gadolinio se obtuvo 10 minutos posterior a la administración de Gadolinio, utilizándose varias secuencias de tiempo de recuperación FISP de disparo único y tiempo de recuperación segmentado, usualmente entre 250 a 300 ms en distintos planos cardíacos, usualmente eje corto y ejes largos de dos cámaras, eje largo cuatro cámaras y eje largo visión de tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Ecocardiografía: La ECO transtorácica fue realizado por sonografistas formalmente entrenados y con experiencia en equipos comercialmente disponibles (iE33 xMATRIX o CX50 CompactXtreme, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts, Estados Unidos) usando transductores de matriz de fase. Las imágenes fueron adquiridas en las visiones estandarizadas paraesternal eje largo y eje corto, ventana apical en visión cuatro, tres y dos cámaras, ventana subcostal y ventana supraesternal. Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados como parte de la práctica clínica rutinaria. También se utilizó Perflutren lipídico (Definity®, Lantheus Medical Imaging, North Billerica, Massachusetts, Estados Unidos) en los casos en los cuales por criterio del sonografista fue necesario ya sea para opacificar la cavidad ventricular o delinear los bordes internos del endocardio. Las imágenes fueron almacenadas digitalmente, posteriormente revisadas y analizadas utilizando una estación de trabajo "HeartLab" (Agfa).

TAC Cardíaca: La TAC Cardíaca fue realizada en un equipo Brilliance CT 64-Channel (Philips Healthcare, Andover, Massachusetts, Estados Unidos) en modalidad de estudio prospectivo al 70% del intervalo R-R con padding de 10%, Pitch 0.2 utilizando contraste iodado (Visipaque 320 mg/mL, GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, Estados Unidos).

Tomografía de Emisión de Positrones: La tomografía de emisión de positrones fue realizada en un equipo Optima PET/CT (GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, Estados Unidos) después de la administración de F-Fluorodeoxyglucosa¹⁸ la cual fue previamente manufacturada por un Ciclotrón localizado en las instalaciones de la Universidad de Vanderbilt.

Análisis de datos: Las imágenes obtenidas mediante ECO fueron analizadas de manera aleatoria por ocho cardiólogos con experiencia y entrenamiento formal en ECO (Niveles COCATS nivel II y III) quienes tenían acceso a la historia clínica del paciente durante la interpretación del examen. Las imágenes obtenidas mediante RNMancia Magnética Cardíaca fueron analizadas de manera aleatoria por tres cardiólogos con experiencia y entrenamiento formal en RNMancia Magnética Cardíaca (COCATS nivel III) quienes tenían acceso a la historia clínica durante el examen. Las imágenes obtenidas mediante la TAC Cardíaca fueron analizadas por un médico radiólogo con experiencia y entrenamiento formal en radiología cardiovascular. Las imágenes obtenidas mediante PET/CT fue-



Tabla 1 Tipos de masas identificadas por imagen.

Caracterización de la masa	Número y Porcentaje	Confirmación
Tumores	14 (39%)	Biopsia
Trombos	11 (30%)	Anticoagulación, resolución confirmada en seguimiento.
Masas Extracardiacas	6 (17%)	Cirugía
Masa Valvular Infecciosa (absceso anillo)	1 (2.8%)	Cirugía
Calcificación Caseosa del Anillo Mitral	1 (2.8%)	Seguimiento por imagen
Variante Normal	1 (2.8%)	Seguimiento por imagen
Masa Vascular	1 (2.8%)	Hemangioma
Masa Indeterminada	1 (2.8%)	Seguimiento por imagen
Total	37 (100%)	

Tabla 2: Capacidad Diagnóstica De La Multi-Modalidad De Imagen No Invasiva En Diagnóstico Etiológico Y Localización De Una Masa Cardíaca.

Modalidad	Número de Casos diagnostico etiológico y Localización.	Utilidad
Ecocardiograma + Resonancia Magnética Cardíaca	28 (76%)	Localización, tipo histológico.
Ecocardiograma + Tomografía Axial Computada Cardíaca + Resonancia Magnética Cardíaca	7 (19%)	Localización, tipo histológico, calcio y tejido adiposo.
Ecocardiograma + Tomografía Axial Computada Cardíaca + Resonancia Magnética Cardíaca + PET/CT	1 (2.5%)	Localización, tipo histológico, calcio y actividad mitótica celular.
Ecocardiograma + Resonancia Magnética Cardíaca + PET/CT	1 (2.5%)	Localización, tipo histológico, calcio y actividad infecciosa.
Ecocardiograma + Resonancia Magnética Cardíaca + PET/CT	1 (2.5%)	Localización, tipo histológico, calcio y actividad infecciosa.
Ecocardiograma + Tomografía Axial Computada Cardíaca	0 (0%).	Localización, tipo específico con calcificación y /o tejido adiposo.
Total pacientes	37	Localización, tipo específico con calcificación y /o tejido adiposo.

ron analizadas por un médico con especialidad en medicina nuclear el cual tenía acceso a la historia clínica del paciente. Las imágenes obtenidas mediante Biopsia fueron analizadas mediante técnicas histológicas y de inmunohistoquímica por médicos con especialidad en histopatología provenientes del departamento de Patología, Microbiología e Inmunología de la Universidad de Vanderbilt.

Los datos fueron expresados en tablas y las variables comparadas en porcentajes. (Tablas 1 y 2). Las Figuras 1 a 7 ilustran las modalidades de imagen utilizadas en un paciente.

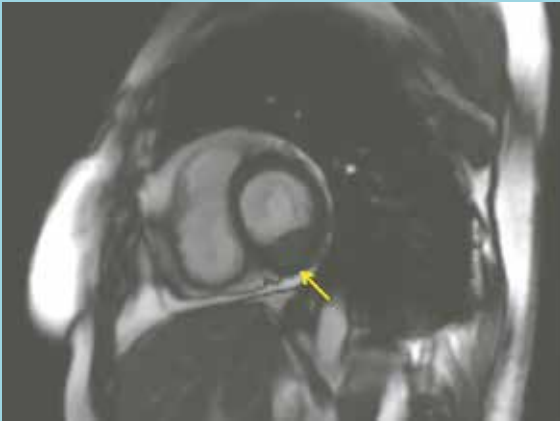
Resultados: La multi-modalidad de imagen permitió identificar la etiología y localización de la masa cardíaca

Figura 1:



Paciente 1. Figura 1: Ecocardiografía en ventana subcostal eje corto en el cual se visualiza una masa ecorrefringente localizada en el segmento basal de la pared inferior (flecha amarilla).

Figura 2:



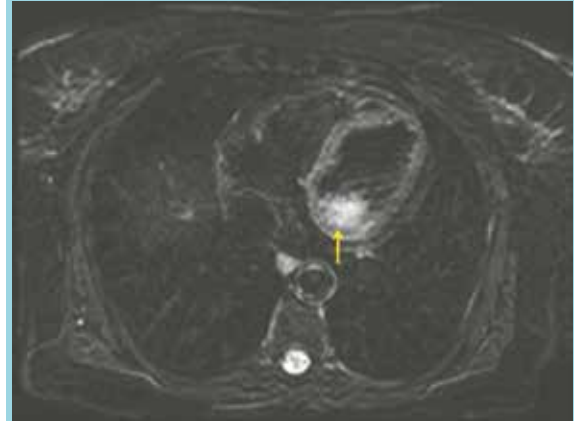
Paciente 1 Figura 2: Resonancia Magnética Cardíaca en modo Cine True-FISP, proyección eje corto a nivel del segmento basal. Se aprecia una masa que es hiperintensa en T1 circunscrita en la porción intramural del segmento basal de la pared inferior (flecha amarilla).

Figura 3:



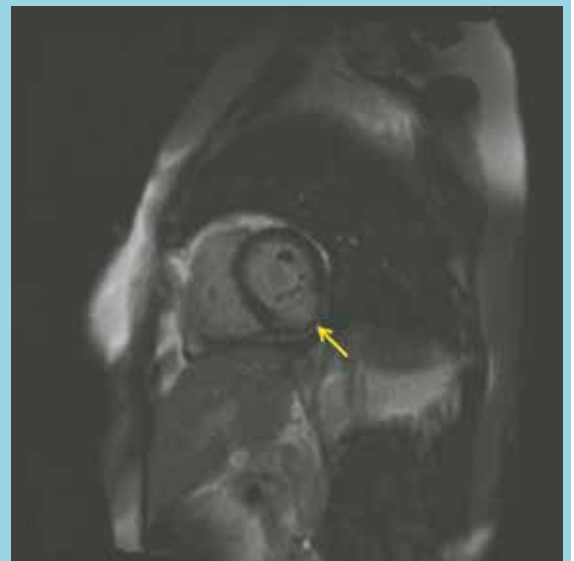
Paciente 1 Figura 3: Resonancia Magnética Cardíaca en secuencia Realce temprano de Gadolinio en cinética de primer paso. Proyección eje corto a nivel del segmento basal. Se aprecia que la masa antes descrita es vascular y tiene una disposición heterogénea (flecha amarilla).

Figura 4:



Paciente 1 Figura 4: Resonancia Magnética Cardíaca en modalidad T2 con técnica de saturación de grasa. Proyección en eje axial corporal en el cual se aprecia la masa antes descrita localizada en el segmento basal de la pared inferior y que es fuertemente intensa en esta secuencia sugiriendo la presencia de edema.

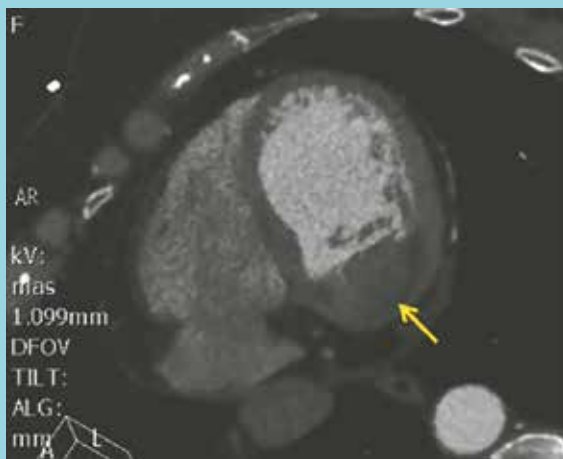
Figura 5:



Paciente 1 figura 5: Resonancia Magnética Cardíaca secuencia realce tardío de gadolinio con secuencia Eco gradiente segmentado. Se aprecia un fuerte realce tardío de gadolinio circunscrito a la masa cardíaca índice sugerente de fibrosis asociada (flecha amarilla).

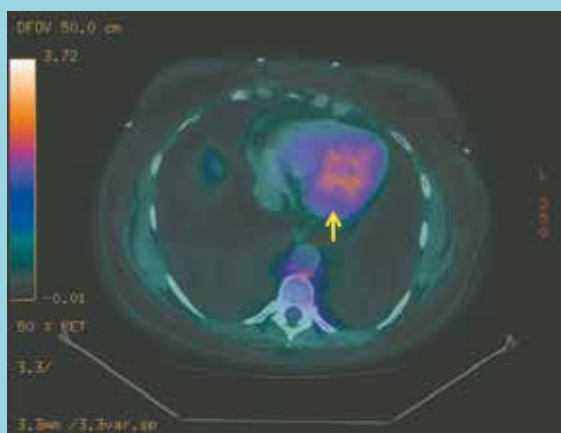


Figura 6:



Paciente 1 Figura 6: Tomografía Axial Computada Cardíaca. Orientación oblicua axial corporal en la cual se aprecia la masa ya descrita localizada en el segmento basal de la pared inferior. Nótese así como con la Resonancia Magnética Cardíaca, esta masa capta contraste yodado en este caso. También se aprecia que carece de atenuación sugerente de presencia de estructuras óseas. Dado esto el diagnóstico de un fibroma sería improbable.

Figura 7:



Paciente 1 Figura 7: PET/CT con F18-Fluorodeoxiglucosa. Imagen en sentido axial localizada a nivel de la pared inferior en donde se aprecia una leve captación del radiofármaco a nivel de este segmento lo que descarta la presencia de una actividad mitótica activa o infección asociada la masa índice (flecha amarilla). De acuerdo a las características de la imagen usando multimodalidad de imagen la masa es compatible con un rabdomioma.

en el 97% de los casos. Sólo un caso (3%) no se pudo aproximar el tipo de masa cardíaca usando la multi-modalidad de imagen. La combinación ECO + RNM Cardíaca fue la modalidad más usada correspondiendo al 76% de los casos (Tabla 2), encontrándose que la TAC Cardíaca fue particularmente útil para caracterizar calcificaciones y/o tejido adiposo y en el caso del PET/CT para caracterizar actividad metabólica (infección activa y actividad mitótica celular).

Discusión: La ECO persiste como la técnica de imagen principal en el diagnóstico y evaluación de las masas cardíacas con una sensibilidad diagnóstica de 93% para la ECO transtorácica y de 97% para la ECO transesofágica¹. Sin embargo, la caracterización tisular entre los diferentes tipos de masas cardíacas sigue siendo un dilema diagnóstico utilizando solo este método de imagen.

Dentro de las tecnologías disponibles, la RNM Cardíaca permite una aproximación más completa del tipo tisular utilizando las distintas respuestas del tejido en estudio a las distintas propiedades electromagnéticas⁶⁻⁷. Sin embargo, en ciertos tipos histológicos la RNM Cardíaca es incapaz de caracterizar adecuadamente una imagen como por ejemplo ante la presencia de calcio o en pacientes con dispositivos metálicos previamente implantados en posición intratorácica. En estos casos particulares la TAC Cardíaca reviste particular importancia⁹ complementándose tanto con la ECO así como con la RNM Cardíaca.

Finalmente, el rol de la Tomografía de Emisión de Positrones dentro del estudio de la masa cardíaca de etiología no precisada correspondería en la determinación de la presencia de una actividad mitótica anormalmente aumentada como por ejemplo ante una neoplasia maligna o bien ante la presencia de una masa infecciosa activa¹².

En conjunto, las diferentes opciones de estudio de imagen disponibles para el estudio de las masas cardíacas, permitirían una aproximación diagnóstica adecuada que al parecer superaría la capacidad diagnóstica de cada una utilizada aisladamente.



Referencias

1. MENG L, LIMA J, TONG W, QIAN Y, LAI S. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol* 2002;84:9-75
2. KIRKPATRICK J, WONG T, BEDNARZ J, SPENCER K, SUNGENG L, WARD P, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiography perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1412-1419.
3. POHOST G. The History of Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol Img*. 2008; 1:672-678.
4. PAZOS-LOPEZ P, POZO E, SIQUEIRA ME, GARCÍA-LUNAR I, CHAM M, JACOBI A, et al. Value of CMR for the differential diagnosis of cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:896-905.
5. ESPÓSITO A, COBELLI F, IRONI G, MD, MARRA P, CANU T, et al. CMR in the Assessment of Cardiac Masses. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:1057-1061.
6. ESPÓSITO A, DE COBELLI F, IRONI G, MARRA P, CANU T, MELLONE R, et al; CMR in assessment of cardiac masses: primary benign tumors. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:733-736.
7. ESPOSITO A, DE COBELLI F, IRONI G, MARRA P, CANU T, MELLONE R. CMR in the Assessment of Cardiac Masses: Primary Malignant Tumors. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:1057-1061.
8. BAUNER KU, SOURBRON S, PICCIOLO M, SCHMITZ C, THEISEN D, Sandner TA. MR first pass perfusion of benign and malignant cardiac tumors significant differences and diagnostic accuracy. *Eur Radiol*. 2012;22:73-82.
9. KASSOP D, DONOVAN MS, CHEEZUM MK, NGUYEN BT, GAMBILL NB, BLANKSTEIN R. Cardiac Masses on Cardiac CT: A Review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014;7:9281.
10. RAHBAR K, SEIFARTH H, SCHÄFERS M, STEGGER L, HOFFMEIER A, SPIEKER T, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT.
11. NENSA F, TEZGAH E, POEPEL TD, JENSEN CJ, SCHELHORN J, KÖHLER J, et al. Integrated 18F-FDG PET/MR imaging in the assessment of cardiac masses: a pilot study. *J Nucl Med*. 2015 Feb;56:255-260.
12. ERBA PA, SOLLINI M, LAZZERI E, MARIANI G. FDG-PET in Cardiac Infections. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2013;43:377-95.



Remodelado auricular derecho y niveles plasmáticos de Galectina-3 se relacionan con la capacidad funcional de pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Luigi Gabrielli¹, Hugo Verdejo¹, María Paz Ocaranza¹, Pablo Sepúlveda², Fernando Baraona¹, Manuel Salinas¹, Rodrigo Saavedra¹, Silvana Llevaneras¹, Clara Quiroga¹, Bernardita Garayar¹, Sergio Lavandero³⁻⁴ y Pablo Castro¹

1 Advanced Center for Chronic Diseases, División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

2 Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile.

3 Advanced Center for Chronic Diseases, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas & Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

4 Cardiology División. Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA.

Recibido 22 de febrero 2016 / Aceptado 12 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 19-24

Introducción: En pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) Galectina-3, biomarcador de fibrosis miocárdica, se ha asociado a marcadores ecocardiográficos de remodelado ventricular derecho. La relación entre Galectina-3, remodelado auricular derecho (AD) y capacidad funcional (CF) en pacientes con HAP no ha sido explorado. El objetivo fue medir niveles de Galectina-3 y su relación con CF y remodelado AD en pacientes con HAP.

Métodos: Estudio prospectivo observacional en que se incluyeron 14 pacientes con HAP. En todos los pacientes se midieron los niveles de Galectina-3, proBNP, se evaluó la CF mediante test de caminata 6 minutos (TC6M) y se evaluó remodelado AD. Se consideraron para el análisis dos grupos según la distancia caminada en TC6M (> 200 m vs. ≤ 200 m).

Resultados: La edad promedio fue 43 ± 10 años, el 84% mujeres. Los niveles de Galectina-3 fueron $16,1 \pm 7,4$ ng/mL y el TC6M fue 371 ± 142 mts. Los pacientes con $TC6M \leq 200$ m presentaron mayores niveles de Galectina-3 ($27,3 \pm 4,6$ vs $13,7 \pm 3,8$; $p=0,006$) y mayor volumen AD (151 ± 21 vs 94 ± 43 ; $p=0,04$). Además, se observó una correlación inversa entre el área AD y TC6M ($-0,71$; $p=0,03$).

Conclusión: Niveles elevados de Galectina-3 y parámetros de remodelado adverso en AD se relacionan con una menor CF en pacientes con HAP. Estos hallazgos apuntan a una mejor caracterización de pacientes con HAP y eventualmente la búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos.

Palabras clave: Remodelado cardíaco, aurícula derecha, galectina-3, hipertensión pulmonar.

Correspondencia:

Dr. Luigi Gabrielli

lgabriel@uc.cl

Dr. Pablo F. Castro

pcastro@med.puc.cl.

División de Enfermedades Cardiovasculares,
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile



Right atrial remodeling and plasma levels of Galectin-3 are related to functional capacity in patients with Pulmonary Artery Hypertension

Background: Galectin-3 is a biomarker of myocardial fibrosis and has been associated with echocardiographic markers of right ventricular remodeling in patients with pulmonary artery hypertension (PAH). The association among Galectin-3 level, right atrial (RA) remodeling and functional capacity (FC) has not been explored. The objective was to measure plasma Galectin-3 concentrations and its relation with RA remodeling and FC in PAH patients.

Methods: This is a prospective observational study and 14 PAH patients were included. Galectin-3 and proBNP levels were measured in all patients. FC was estimated by the 6-minute walk test (6MWT) and used to define 2 groups of subjects (≤ 200 m or > 200 m). RA

area and volume were measured by echocardiography from a 4 chamber view.

Results: The average age was 43 ± 10 years, 84% of patients were female. Galectin-3 levels were 16.1 ± 7.4 ng / mL and 6MWT was 371 ± 142 m. We observed an inverse correlation between RA area and 6MWT (-0.71 ; $p=0.03$).

Conclusions: Higher Galectin-3 concentrations and RA adverse remodeling are related to a decreased FC in PAH patients. These findings may lead to a better characterization of PAH patients and eventually new therapeutic targets.

Keywords: Galectin-3, Pulmonary hypertension, Functional capacity.



Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica progresiva caracterizada por un remodelado en el árbol vascular pulmonar que conduce a un aumento de la resistencia vascular y disfunción ventricular derecha (VD)¹. La función y remodelado ventricular derecho tiene un significativo valor pronóstico en pacientes con HAP²⁻³ y técnicas de deformación de imagen permiten una sensible evaluación del remodelado y la función VD⁴. Por otro lado, el remodelado y función auricular derecha (AD) evaluada por ecocardiografía usando speckle tracking⁵ y por resonancia nuclear magnética⁶ se asocian con eventos clínicos en pacientes con HAP.

La Galectina-3 (Gal-3) es un integrante de la familia de lectinas que contienen dominios de unión para beta-galactosidasas⁷. Los niveles circulantes de Gal-3 se encuentran elevados en diferentes enfermedades que cursan con fibrosis, como fibrosis hepática, renal y fibrosis pulmonar idiopática⁸. Por otro lado, Gal-3 se asocia a fibrosis y remodelado ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca⁹ y pacientes con insuficiencia mitral¹⁰. En pacientes con HAP, Gal-3 se ha asociado a marcadores ecocardiográficos de remodelado VD¹¹.

La relación entre la Gal-3, la función y remodelado auricular derecho (AD) y capacidad funcional (CF) en pacientes con HAP no se ha explorado. El objetivo del presente trabajo consistió en investigar la relación entre los niveles plasmáticos de Gal-3 y CF y remodelado AD en estos pacientes.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional en que se incluyeron pacientes consecutivos con HAP, que se encontraban bajo tratamiento médico ambulatorio, entre Febrero 2014 hasta Mayo 2015. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 a 60 años, diagnóstico de HAP (Clasificación de Niza Grupo 1)¹² y que estuvieran en ritmo sinusal. Se excluyeron pacientes con: embarazo, 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 >2,5 mg/dL, enfermedades autoinmunes, neoplasias, estados de inflamación aguda o crónica y otras enfermedades que cursaran con fibrosis de órganos. 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. Además, en forma arbitraria, se dividieron a los pacientes en dos grupos según la distancia caminada en el test de caminata 6 minutos (> 200 m vs. ≤ 200 m). El estudio tuvo la aprobación del Comité de Ética Institucional y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Biomarcadores y Capacidad Funcional

En todos los pacientes se midieron los niveles plasmáticos de Gal-3, proBNP, troponina ultrasensible y se evaluó la CF mediante test de caminata 6 min (TC6M). Además se midió PCR ultrasensible para descartar estados inflamatorios intercurrentes. La detección de Gal-3 en plasma se realizó empleando el kit comercial de BioMérieux (Marcy l'Etoile, France). El kit permite la detección de la lectina en una alícuota de 200 uL de plasma con una sensibilidad de 3.3 ng/mL.

Estudios ecocardiográficos

En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma bidimensional con doppler al momento del ingreso al estudio. Se utilizó un equipo de ultrasonido VIVID7 (General Electric, Milwaukee, EEUU) con un transductor MS4 (2.5MHz). La adquisición de imágenes se realizó por un solo operador. Las mediciones fueron realizadas por dos operadores off-line, ciegos a las mediciones de biomarcadores y capacidad funcional, con el software EchoPac (versión 108.1.6 General Electric) disponible comercialmente. 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. El área AD se midió en una ventana apical de cuatro cámaras, en el último cuadro antes de la apertura de la válvula tricúspide. El volumen AD se calculó a partir del área y diámetro en ventana apical cuatro cámaras.

Métodos Estadísticos

Las variables continuas se expresaron como media ± DS. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes. Se evaluó normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov previa utilización de cada test. Se utilizó el Mann Whitney U Test y el método de Spearman. Se consideró como significancia estadística un valor $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).



Resultados

Se incluyeron 14 pacientes, la edad promedio fue 43 ± 10 años, el 85% mujeres. Las características clínicas y fármacos que los pacientes recibían se presentan en la Tabla 1. El 57,1% de los pacientes se encontraban en capacidad funcional II. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con sildenafil (92,8%) asociado a otro fármaco. El TC6M del grupo fue de 366 ± 146 m.

Tabla 1. Características basales y terapia.

Característica	N (%)
Edad (años, promedio \pm DE)	43 ± 10
Sexo femenino	12 (85)
Capacidad Funcional	
I	2 (14,2)
II	8 (57,1)
III	4 (28,5)
IV	0
Antagonistas del receptor de endotelina	10 (71,4)
Sildenafil	13 (92,8)
Bloqueador de canales de calcio	0 (0)
Tratamiento anticoagulante oral	11 (78,5)
Oxígeno terapia	2 (14,2)
Furosemida	8 (57,1)
Espironolactona	9 (64,2)
Digoxina	2 (14,2)

Los resultados del cateterismo, al momento del diagnóstico fueron: presión arterial pulmonar, sistólica: 84 ± 9 mmHg, media: 52 ± 6 mmHg, diastólica: 36 ± 11 mmHg; presión capilar pulmonar: 10 ± 2 mmHg; resistencia vascular pulmonar: 15 ± 3 U Wood.

Las variables hemodinámicas y características ecocardiográficas, al momento de la incorporación al estudio, se

Tabla 2. Características hemodinámicas y ecocardiográficas.

Característica	Promedio \pm DS
Frecuencia cardíaca (lpm)	71 ± 11
Presión arterial sistólica (mmHg)	108 ± 14
Presión arterial diastólica (mmHg)	66 ± 6
Volumen diastólico del VD (ml)	124 ± 58
Volumen sistólico del VD (ml)	85 ± 49
PSAP (mmHg)	84 ± 17
RVP (Unidades Wood)	$4,7 \pm 1,5$
TAPSE (mm)	14 ± 5
Área AD 4C (cm ²)	30 ± 9
Volumen AD 4C (ml)	130 ± 67
Strain global VD (%)	-12 ± 2

PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar.

describen en la Tabla 2. Todos los pacientes presentaron dilatación de cavidades derechas e insuficiencia tricuspídea, entre moderada y severa.

Los niveles de los biomarcadores fueron, Gal-3: 15 ± 3 ng/mL; proBNP: 1.709 ± 1.540 pg/mL; Troponina ultrasensible: 13 ± 1 ng/L y PCR ultrasensible: 16 ± 4 mg/dL. Los pacientes con menor capacidad funcional evaluada a través del TC6M, presentaron niveles mayores de Gal-3 y de proBNP. Además, presentaron mayor tamaño y menor función contráctil de la AD. La relación entre TC6M, niveles plasmáticos de Gal-3, función y remodelado AD se muestran en la Tabla 3. Además, se observó una correlación inversa entre el área de la AD y capacidad funcional medida por TC6M ($-0,71$; $p=0,03$).

Tabla 3. Remodelado y función auricular y biomarcadores según capacidad funcional.

Variable	TC6M	TC6M	P
	≤ 200 m	> 200 m	
Galectina-3 (ng/mL)	$27,3 \pm 4,6$	$13,7 \pm 3,8$	0,006
Área AD 4C (cms ²)	$35,1 \pm 3,2$	$24,5 \pm 8,5$	0,04
Volumen AD (mL)	151 ± 21	94 ± 43	0,04
Cambio área Fraccional VD 4C (%)	20 ± 10	29 ± 3	0,09
proBNP (pg/mL)	6332 ± 32	45508 ± 392	0,03

Discusión

El presente estudio muestra que los niveles plasmáticos de Gal-3 y los parámetros de evaluación del remodelado AD se relacionan inversamente con la CF en pacientes con HAP.

Remodelado auricular y capacidad funcional

La función auricular izquierda se relaciona con la CF en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria¹³ y la función contráctil de la aurícula izquierda evaluada por strain en deportistas de alto rendimiento, aún en presencia de cavidades dilatadas, está asociada a un mayor consumo de oxígeno¹⁴. Estos trabajos están en concordancia con los datos en nuestros pacientes con HAP donde el grupo con menor CF mostró un mayor remodelado de la AD. Por otro lado se ha descrito una relación inversa entre presión sistólica de arteria pulmonar y deformación AD en pacientes con HAP¹⁵.

Galectina-3

Existen distintos trabajos de la relación de Gal-3 con el remodelado ventricular izquierdo evaluado por ecocar-



diografía y fibrosis miocárdica¹⁶, incluso como marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca⁹. Por otra parte, recientemente se reportó que los niveles de Gal-3 se asocian a cambios morfológicos y funcionales del VD en pacientes con HAP¹¹. Nuestra serie corresponde al primer reporte que relaciona un mayor remodelado de la AD con niveles de Gal-3, aunque no se demostró una correlación significativa, probablemente, por el limitado número de pacientes.

Estos hallazgos apuntan a la importancia del estudio de los mecanismos de remodelado del corazón derecho¹⁷ en estos pacientes, ya que el solo hecho de describir dilatación y disfunción puede no distinguir a muchos pacientes con pronósticos y eventualmente estrategias terapéuticas diferentes.

Este es un estudio observacional inicial que debe corro-

borarse con un mayor número de pacientes. También es relevante incorporar nuevos biomarcadores y relacionarlos con otros elementos importantes en la evaluación de pacientes con HAP, como son la función endotelial y el estrés oxidativo¹⁸. Esto permitirá caracterizar y tratar de una manera más eficiente esta compleja patología. Nuevas terapias encaminadas a disminuir o antagonizar las acciones de Gal-3 podrían en el futuro constituir un nuevo blanco terapéuticos en la HAP, constituyendo un valor adicional a otros biomarcadores como BNP y troponina.

Agradecimientos

Este trabajo contó con el apoyo de los proyectos FON-DAP 15130011 (a SL, PFC, HEV y LG) y FONDECYT 1141198 (a PC).



Referencias

1. McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-31.
2. Sachdev A, Villarraga HR, 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.
3. Park JH, Park MM, Farha S, Sharp J, Lundgrin E, Comhair S et al. Impaired global right ventricular longitudinal strain predicts long-term adverse outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound*.2015; 23:91-9.
4. Sunbul M, Kivrak T, Durmus E, Yildizeli B, Mutlu B et al. Evaluation of right and left heart mechanics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:1159-67.
5. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Zacà V, Tsioulpas C, Bernazzali S et al. Right atrial speckle tracking analysis as a novel non-invasive method for pulmonary hemodynamics assessment in patients with chronic systolic heart failure. *Echocardiography*. 2011;28:658-64.
6. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Yamada A et al. Right atrial volume and reservoir function are novel independent predictors of clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*.2015 ;34:414-23.
7. Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1760: 616-635.
8. Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T et al. Regulation of transforming growth factor B1 driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:537-546.
9. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL et al. Prognostic value of Galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL HF study. *Clin Res Cardiol* 2010;99:323-8.
10. Kortekaas KA, Hoogslag GE, de Boer RA, Dokter MM, Versteegh MI, Braun J et al. Galectin-3 and left ventricular reverse remodeling after surgical mitral valve repair. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1011-1018.
11. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK et al. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2015. doi: 10.1007/s00380-015-0691-z.
12. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
13. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL, Marwick TH. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart* 2012;98:1311-17.
14. Gabielli L, Bijnens B, Brambila C, Duchateau N, Marin J, Sitges-Serra I et al. Differential atrial performance at rest and exercise in athletes: potential trigger for developing atrial dysfunction?. *Scand J Med Scie Sports* (in press, 2016).
15. Saha SK, Söderberg S, Lindqvist P. Association of Right Atrial mechanics with hemodynamics and physical capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: insight from a single-center Cohort in Northern Sweden. *Echocardiography*. 2016;33:46-56.
16. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11:811-817.
17. Gabielli 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 Suppl P504 (Abstract ESC 2014).
18. Gabielli LA, Castro PF, Godoy I, Mellado R, Bourge RC, Alcaino H et al. Systemic oxidative stress and endothelial dysfunction is associated with an attenuated acute vascular response to inhaled prostanoid in pulmonary artery hypertension patients. *J Card Fail* 2011;17:1012-7.



Impacto de la Telemedicina en la calidad del Control de Tratamiento Anticoagulante Oral

Elena Nieto¹, Ángela Roco², Bárbara Brintrup³, Carlos Ramírez⁴, Priscilla Barrera⁴, René Meneses³, Jorge Carabantes⁵, Juan Ovalle⁶, Irma Matus de la Parra⁷, Omar Zagmut⁸, Carlos Gallardo⁹, Vladimir Pizarro¹⁰, Juan Cayún¹¹.

1. Médico especialidad Laboratorio Clínico, Policlínico de Tratamiento Anticoagulante CDT-Hospital San Juan de Dios Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
2. Bioquímico, Coordinación de Unidades de Apoyo, Departamento Coordinación de la Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
3. Médico, Hospital de Curacaví, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
4. Enfermero (a) Hospital de Curacaví, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
5. Médico especialidad Cardiología, Policlínico de Tratamiento Anticoagulante CDT-Hospital San Juan de Dios Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
6. Ingeniero Departamento Informática Hospital Curacaví Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
7. Ingeniero Departamento Informática Hospital San Juan de Dios Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
8. Médico Departamento de Procesos Asistenciales, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
9. Médico Departamento Coordinación de la Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
10. Odontólogo, Director Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
11. Químico Farmacéutico, Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido 3 de febrero 2016 / Aceptado 10 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 25-31

Antecedentes: En el año 2014 se inició Telemedicina desde el Policlínico de Tratamiento Anticoagulante oral del Hospital San Juan de Dios y el Hospital de Curacaví, evitando así el traslado de pacientes a Santiago para el control con el médico especialista.

Métodos: Se utilizó licencia de video conferencia en el Hospital San Juan de Dios, dispositivo móvil, equipo de INR capilar y stock de Acenocumarol en el Hospital de Curacaví.

Resultados: En total se han realizado 2.174 consultas vía Telemedicina (junio 2014 a diciembre 2015). Esta estrategia ha sido bien evaluada por los pacientes. La mejora en la calidad del tratamiento ha sido evidente: 58,3% de los pacientes del Hospital de Curacaví se encuentran en rango terapéutico, supe-

rior al 50,8% de los pacientes del Hospital San Juan de Dios ($p < 0,05$). En cuanto al Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) 50,6% de los pacientes del Hospital de Curacaví se encuentran en rango versus 46,2% de los pacientes del Hospital San Juan de Dios ($p < 0,05$).

Conclusiones: La Telemedicina utilizada por equipos comprometidos es capaz de mantener indicadores de calidad de la atención que la validan como herramienta de atención clínica a distancia. La Telemedicina, en cuanto es una herramienta que acerca el especialista a comunidades alejadas de centros hospitalarios complejos, es valorada y muy bien calificada por los usuarios.

Palabras claves: Telemedicina, Tratamiento Anticoagulante, INR Capilar.

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



Impact of tele-medicine for control of oral anticoagulant treatment

Background: Starting in 2014 telemedicine has been used to control oral anticoagulant treatment (OAT) in patients attending a peripheral hospital (Curacaví), in connection with Hospital San Juan de Dios, based in Santiago.

Methods: A license for video conference was available to communicate both hospitals. Capillary INR and medications were available at Curacaví Hospital.

Results: Between June 2014 and December 2015, 2174 indications for OAT have been made through tele-medicine. Different estimates of quality of care

and user satisfaction have been rated ≥ 6.7 (1-7 scale). Percent of INR measurements in therapeutic range was 58.3% in Curacavi and 50.8% at Hospital San Juan de Dios ($p < 0.05$) and time in therapeutic range was 50.6% vs 42.6%, respectively ($p < 0.05$)

Conclusion: Tele-medicine allowed a close relationship between remote medical facilities and a complex medical center and was fully validated as a means of controlling OAT with a high degree of acceptance by patients

Key words: Telemedicine, oral anticoagulant treatment, Capillary INR



Introducción: La ampliación de las indicaciones de profilaxis antitrombótica con fármacos anti vitamina K en los últimos años y la longevidad de la población han incrementado de manera notable el número de enfermos susceptibles de beneficiarse de este tipo de tratamiento¹⁻². En Chile el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (en comprimidos de 4 mg), en los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica y es con este medicamento con el que se han realizado la mayor parte de estudios y ensayos clínicos³. Los fármacos anti vitaminas K son eficaces, pero tienen un estrecho margen terapéutico y su eficacia se ve afectada por diferentes circunstancias como la alimentación o la administración de otros medicamentos⁴. Las principales consecuencias de los desajustes en las dosis son la trombosis (falta de eficacia) o el desarrollo de un evento hemorrágico por exceso de dosis. La minimización de estos riesgos exige controles periódicos para ajustar las dosis del fármaco a unos rangos de anticoagulación seguros, en función de una prueba analítica conocida como razón normalizada internacional (INR)⁵. Existe una fuerte relación entre el tiempo que los pacientes están en rango y la aparición de un efecto adverso, por lo que los controles del tratamiento con fármacos anti vitaminas K deben cumplir unos requisitos de calidad reconocidos internacionalmente¹⁻². Los principales son el porcentaje de pacientes en rango terapéutico y Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)¹⁻²⁻³. La masificación de las consultas del control del tratamiento con anti vitaminas K, las dificultades de desplazamiento de los pacientes y la irrupción en el mercado de pequeños equipos que permiten la valoración del INR han motivado a las administraciones a iniciar programas de descentralización que van a afectar a un alto número de pacientes⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹. Habitualmente, la totalidad de estas atenciones de salud son realizadas por médicos especialistas. No obstante, cada vez es más frecuente que los servicios de atención primaria colaboren para garantizar un mejor control del tratamiento anticoagulante oral así como facilitar al usuario la realización de las pruebas pertinentes². El objetivo de este estudio fue implementar el control del tratamiento anticoagulante por Telemedicina entre el Hospital San Juan de Dios (alta complejidad) y el Hospital de Curacaví (baja complejidad) y evaluar su impacto en la calidad del tratamiento.

Pacientes y métodos:

En junio de 2014 se implementó un dispositivo de asistencia móvil en dependencias del Hospital de Curacaví y al mismo tiempo en el Hospital San Juan de Dios se

instaló una licencia de videoconferencia utilizando la red MINSAL ubicada en el box de atención en el de Tratamiento Anticoagulante (TACO). Para la determinación de INR se instaló en la Unidad de Toma de Muestras del Hospital de Curacaví un equipo de Point of Care Testing (POCT) de INR Capilar (Coagucheck® Roche) conectado a un software de Tratamiento Anticoagulante (TAONet® Roche) ubicado en el computador del médico especialista del Hospital San Juan de Dios. Se dispuso un stock de Acenocumarol en la Farmacia del Hospital de Curacaví (no disponible en la canasta de fármacos de Atención Primaria), el cual se repone desde la Farmacia del Hospital San Juan de Dios vía receta.

El médico que realiza la interconsulta vía Telemedicina debe realizar un registro de las indicaciones generadas y enviarlas a través del software de dosificación de tratamiento anticoagulante TAONet®, incluida la receta del fármaco anticoagulante para ser impresas en el Hospital de Curacaví. El equipo de este último, formado por un médico y dos enfermeros entrega la receta al paciente para que retire los fármacos en la Farmacia del Hospital de Curacaví. Una copia de la indicación es archivada en la ficha clínica del paciente. Tanto el médico como los enfermeros refuerzan las indicaciones entregadas por el médico especialista al paciente como a sus familiares. En la Figura 1 se indica el flujograma de la atención vía Telemedicina.

Análisis de datos: Los datos para el cálculo de Indicador Porcentaje INR dentro de rango y Tiempo en rango Terapéutico (TTR) se obtienen del software de dosificación de tratamiento anticoagulante TAONet®. Para el análisis estadístico se utilizó test de chi², mediante el programa estadístico Epiinfo⁷.

Resultados

En la Tabla 1 se indican las características de los pacientes del Hospital de Curacaví que se atendieron vía Telemedicina.

De junio 2014 a diciembre de 2015 se realizaron 2.174 consultas vía Telemedicina. La producción de Teleasistencias realizada por el Policlínico de TACO del SSMOC es la mayor de la Región Metropolitana (Figura 2).

Satisfacción Usuaría: Se constató una alta satisfacción usuaría al encuestar al los pacientes atendidos en Curacaví. Calificación igual o superiores a 6.8 (escala 1-7) se obtuvieron en los ítems calidad de la atención, trato de parte del personal, tiempo de espera en la toma de muestras y en la percepción de la calidad de la relación con el Servicio de Salud Occidente (Tabla 2)



Figura 1: Flujograma de la atención por Telemedicina a paciente con tratamiento anticoagulante, HSJD y Hospital de Curacaví, SSMOC.

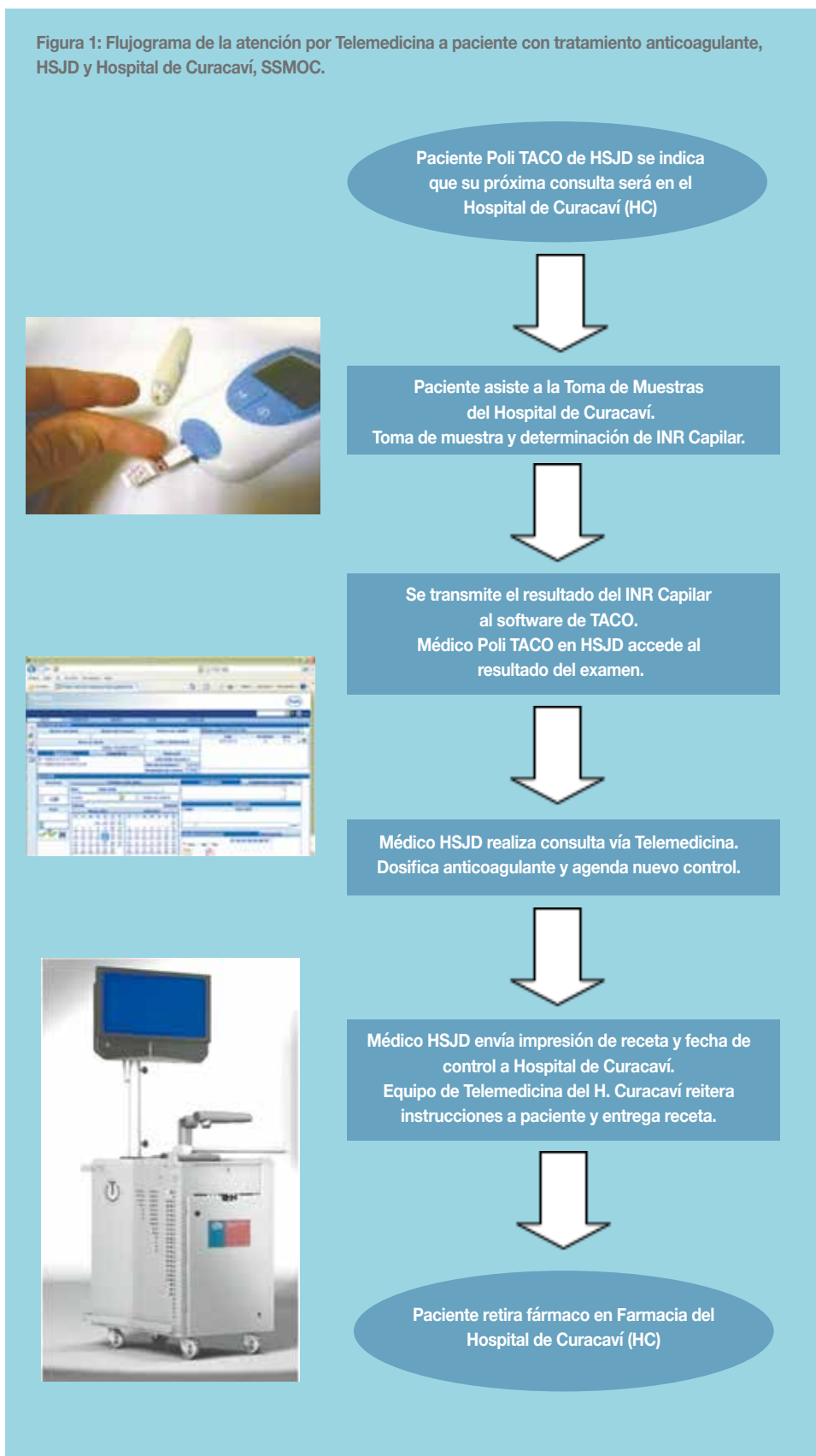
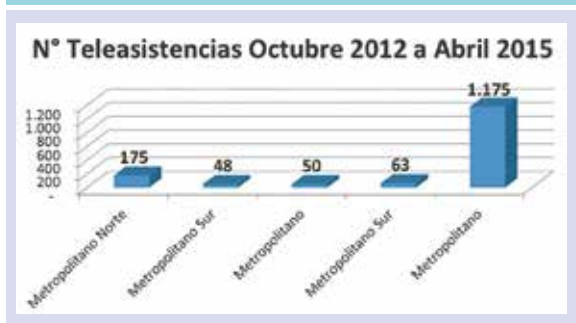




Tabla 1: Características de los pacientes de Poli TACO que se atendieron vía Telemedicina en Curacaví.

Característica	N (%)
Hombres	70 (53,4%)
Mujeres	61 (45,5%)
Total	131 (100%)
Promedio Edad (años) ±Desviación estándar	69,23 +/- 15,54
Diagnósticos	N (%)
Arritmia completa	60 (45,8%)
Trombosis	25 (19,1%)
Fibrilación	11 (8,4%)
Embolias (pulmonar o mesentérica)	7 (5,3%)
tt auricular	5 (3,8%)
Accidente Vascular encefálico	4 (3,1%)
Trombo (intra auricular/ intra ventricular)	3 (2,3%)
By pass extremidades	2 (1,5%)
Infarto cerebral	2 (1,5%)
Isquemia aguda extremidades	2 (1,5%)
Miocardiopatía dilatada	2 (1,5%)
Recambio valvular aórtico	2 (1,5%)
TIA	2 (1,5%)
Estenosis mitral	1 (0,8%)
Plastia mitral	1 (0,8%)
Síndrome antifosfolípidos	1 (0,8%)
Trombofilia	1 (0,8%)

Figura 2: Producción Teleasistencias por Servicio de Salud región Metropolitana, Octubre 2012 a Abril 2015. (Fuente: Subsecretaría de Redes Asistenciales, Unidad Telemedicina)



Indicadores de Calidad del Tratamiento: En el contexto del Monitoreo de indicadores de calidad del Tratamiento Anticoagulante, que también están incluidos en el proceso de Acreditación de Calidad de instituciones de salud (GCL 1.13, se han estandarizado dos Indicadores para la evaluación del TACO en toda la Red Occidente: 1) Porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico; 2) Porcentaje de pacientes con INR dentro de rango terapéutico. Con la información de la base de datos y del módulo estadístico del software de tratamiento anti-

Tabla 2: Promedio notas por pregunta de encuesta de satisfacción usuaria realizada a pacientes Poli TACO Hospital de Curacaví posterior a implementación de INR Capilar y Telemedicina (Julio 2014).

Preguntas	Hospital de Curacaví
¿Ha visto alguna mejora en la atención recibida en la toma de muestras para su control de Tratamiento Anticoagulante en los últimos 6 meses?	6,8
¿Cómo evalúa usted la atención por parte del personal de Toma de Muestras?	6,9
¿Ha visto alguna mejora en la atención en relación al tiempo de espera en la Toma de Muestras en los últimos 6 meses?	6,9
Existe un buen trato en la atención que usted recibe por parte de los profesionales del establecimiento	6,9
Cree usted que la red de atención del Servicio de Salud Occidente se coordina adecuadamente para brindarle una atención correcta.	6,9

Tabla 3 A. INR dentro de rango terapéutico pacientes atendidos por Telemedicina en Hospital de Curacaví y pacientes atendidos en HSJD trimestralmente (umbral > 50 %) (Fuente: Software Tratamiento Anticoagulante, TAONet®). B. Tiempo en Rango Terapéutico pacientes atendidos por Telemedicina en Hospital de Curacaví y pacientes atendidos en HSJD trimestralmente (umbral > 60 %). (Fuente: Software Tratamiento Anticoagulante, TAONet®).

A	2014		2015		
	Julio a Septiembre	Octubre a Diciembre	Enero a Marzo	Abril a Junio	Julio a Septiembre
Hospital San Juan de Dios	55,20%	49,10%	51,10%	48,60%	52,40%
Hospital de Curacaví	56,70%	56,30%	60%	57,30%	60,70%
B	2014		2015		
	Julio a Septiembre	Octubre a Diciembre	Enero a Marzo	Abril a Junio	Julio a Septiembre
Hospital San Juan de Dios	44,8%	40,8%	44,4%	41,9%	45,0%
Hospital de Curacaví	49,5%	49,1%	51,2%	50,4%	52,5%



coagulante fue posible conocer el porcentaje (%) de INR dentro del rango terapéutico en un período de tiempo determinado. Este indicador se midió trimestralmente en la Tabla 3A se muestra un comparativo entre los pacientes atendidos por Telemedicina y el equipo local del Hospital de Curacaví y los pacientes atendidos por el mismo médico especialista en el Hospital San Juan de Dios. Respecto del Tiempo en Rango Terapéutico (TTR), que mide el tiempo cronológico durante el cual el paciente se encuentra dentro del rango de INR asignado a su patología, se incluyen los pacientes que reciben anticoagulante oral para rango de INR de 2,0 a 3,0 portadores de cualquier tipo de trastorno del ritmo. Los resultados de TTR para pacientes del Hospital de Curacaví y Hospital San Juan de Dios se muestran en Tabla 3B.

Discusión

La producción de tele asistencias realizada por el Policlínico de TACO del SSMOC es la mayor de toda la Región Metropolitana (Figura 2). La implementación de INR Capilar y consulta vía Telemedicina ha sido muy bien recibida por los usuarios quienes califican con un promedio de 6,9 (escala 1-7) esta estrategia (Tabla 2).

El impacto en la calidad del tratamiento ha sido evidente, lo que se observa en los indicadores tanto de porcentaje INR en rango terapéutico como para el TTR, los cuales fueron mayores en el H. Curacaví que en el Hospital San Juan de Dios. (58.3% vs 50.8%, respectivamente ($p < 0,05$)). En el caso de TTR 50,6% de los pacientes del Hospital de Curacaví se encuentran en rango versus un 46,2% de los pacientes del Hospital San Juan de Dios ($p < 0,05$). Probablemente estos resultados se deban al reforzamiento de las indicaciones entregadas en el control por el médico especialista por el equipo de Telemedicina local tanto al paciente como a sus familiares, así como a la mejora en la adherencia a la terapia -pilar de la calidad de la misma- derivada de la facilitación en el acceso al control percibido por los pacientes. Lo anterior ha significado menor riesgo de trombosis o hemorragia en estos

pacientes, evitando de esta manera consultas al Servicio de Urgencia y hospitalizaciones (datos preliminares no publicados).

En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un observatorio global para la salud de e-health. Este supervisa el desarrollo de tecnologías de información y comunicaciones (ICT) para la asistencia médica, incluyendo Telemedicina, y permite proporcionar información confiable para elaborar mejores prácticas, políticas y normas¹¹⁻¹². Hasta el momento, la mayor parte de las experiencias en Telemedicina han ocurrido en países industrializados y aún hay poca experiencia en los países en desarrollo. La ventaja fundamental de este recurso tecnológico se centra en mejorar el acceso, deviniendo en una herramienta útil para reducir inequidades y reforzar sistemas de salud en países en vía de desarrollo¹³⁻¹⁴. Este es el primer estudio en Chile que evalúa el impacto de la Telemedicina en la Calidad del tratamiento Anticoagulante.

Conclusiones

Lecciones aprendidas: Para conseguir resultados, un servicio de Telemedicina debe formar parte de una red colaborativa, cubrir las necesidades reales de los profesionales de salud locales, utilizar tecnologías simples y tener al menos algunos componentes cara a cara. Si se aplica a los problemas sanitarios para los que existe una alta y creciente demanda de asistencia, como es el tratamiento Anticoagulante oral, este tipo de servicio puede ser económicamente viable y ayudar a mejorar el acceso del paciente a la asistencia de salud especializada en todas las Regiones en Chile. La Telemedicina utilizada por equipos comprometidos, es capaz de mantener indicadores de calidad de la atención que la validan como herramienta de atención clínica a distancia. La Telemedicina, en cuanto es una herramienta que acerca el especialista a comunidades alejadas de centros hospitalarios complejos, es aceptada, valorada y muy bien calificada por los usuarios.



Referencias

1. NAVARRO J, CESARA J, FERNÁNDEZ M, FONTCUBERTA J, REVERTER J, GOL-FREIXA J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral, *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:1226-32.
2. DURÁN C, RODRÍGUEZ C, TATO F, ALONSO N, LADO F. Anticoagulación oral, *AN. MED. INTERNA* 2003; 20: 377-384
3. MARÍN A, NEIRA V, AIZMAN A, PAREDES A, PALMA S, RUIZ M, et al. Eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, *Rev Chil Cardiol* 2014; 33: 27-32.
4. ANSELL J, HIRSH J, POLLER L, BUSSEY H, JACOBSON A, HYLEK E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonist: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126:S234-64.
5. 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
6. 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.
7. BRIGGS C. Guidelines for point-of-care testing: haematology, *British Journal of Haematology*, 2008; 142: 904-915.
8. 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.
9. 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.
10. Manual del Estándar General de Acreditación para Prestadores Institucionales de Atención Cerrada, disponible en: http://www.supersalud.gob.cl/568/articles-4530_Manual_AC_pdf.pdf
11. Telemedicine – opportunities and developments in Member States [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564144_eng.pdf
12. WOOTTON R, GEISSBUHLER A, JETHWANI K, KOVARIK C, PERSON D, VLADZYMYRSKY A, ZANABONIA P, ZOLFOG M, Long-running telemedicine networks delivering humanitarian services: experience, performance and scientific output, *Bull World Health Organ* 2012;90:341-347D
13. ALKMIM, M., MINELLI FIGUEIRA, R, SORIANO MARCOLINO, M., SILVA CARDOSO, C., PENA DE ABREU, M., RODRIGUES CUNHA, L., FERREIRA DA CUNHA, D., PIRES ANTUNES, A., DE A RESENDE, A., SANTOS RESENDE, E., PINHO RIBEIRO, A., Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil, *Bull World Health Organ* 2012;90:373-378.
14. WOOTTON R, PATIL NG, SCOTT RE, HO K, editors. Telehealth in the developing world. London: RSM Press; 2009. Disponible en: <http://www.idrc.ca/EN/Resources/Publications/Pages/IDRCBookDetails.aspx?PublicationID=57>



Veinte años de reparación de la válvula aórtica bicúspide insuficiente

Ricardo Zalaquett¹, Santiago Besa¹, Juan Contreras¹, Joaquín Gundelach¹, Cecilia Muñoz¹,
Patricio González SM.^a

1. División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
- a. Enfermero Universitario.

Recibido 31 de marzo 2016 / Aceptado 22 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 32-40

Introducción: La Insuficiencia Aórtica (IA) excepcionalmente es susceptible de reparación. Una de estas excepciones es la Válvula Aórtica Bicúspide (VAB).

Objetivo: Analizar nuestros resultados de la reparación de la VAB insuficiente.

Método: Se revisó la Base de Datos para el período enero 1994 a Julio 2014. Se identificaron 29 pacientes y se revisaron las fichas clínicas y protocolos operatorios. La supervivencia se certificó en el Registro Civil e Identificación de Chile.

Resultados: Todos los pacientes fueron hombres. La edad promedio fue 39,4 años (19- 61 años). Cinco pacientes presentaban una endocarditis. El ecocardiograma preoperatorio demostró IA severa en 25 casos (86%) y moderada en 4. El diámetro sistólico fue $44 \pm 7,1$ mm y el diastólico $67,8 \pm 6,7$ mm. La fracción de acortamiento fue $35,96 \pm 5,54\%$. En todos los casos la VAB presentaba fusión del velo coronario izquierdo y derecho con rafe medio; en 3, el rafe era incompleto produciéndose un cleft. En 23 casos (79%) la IA era secundaria a prolapso del velo fusionado, en 3 a perforación de velo, en 1 a un cleft y en 2 a perforación y cleft. En 23 casos (79%) se efectuó una resección triangular y en 16 (55%) se complementó con una anuloplastia. En 3

se cerró una perforación y en otros 3 se efectuó un cierre primario de cleft. En 10 casos se realizó un procedimiento asociado. En todos los casos se realizó un ecocardiograma transesofágico intra-operatorio. En 35% no hubo insuficiencia aórtica residual y en 65% esta fue mínima o leve. No hubo mortalidad operatoria. El seguimiento se completó en el 100%. Dos pacientes (7%) fallecieron por causas no cardíacas. Siete (24%) fueron re-operados, en promedio a los 7,14 años. La media de supervivencia fue 19,3 años (IC95% 17,6-21) y la supervivencia libre de re-operación 15,8 años (IC95% 13-18,7), a 20,6 años de seguimiento. El ecocardiograma efectuado en promedio a los 4,9 años demostró una reducción del diámetro sistólico de $6,15 \pm 7,2$ mm ($p < 0,05$), del diastólico de $11,26 \pm 8,7$ mm ($p < 0,05$) y de la fracción de acortamiento de $1,12 \pm 5,57\%$ ($p < 0,33$). De los 22 pacientes no reoperados, 9 no tenían IA, en 6 esta era leve (1+) y en 3 leve a moderada (2+); 4 pacientes tenían una estenosis aórtica leve.

Conclusión: La reparación quirúrgica de la válvula aórtica bicúspide insuficiente tiene baja mortalidad peri-operatoria y excelente supervivencia alejada. Si bien el 24% de los pacientes requirió una re-operación, esta fue tardía en la mayoría de los casos.

Palabras Claves: Válvula aórtica bicúspide, Insuficiencia aórtica, Reparación valvular.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Zalaquett S. División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.
rzalaque@med.puc.cl



Repair of the regurgitant bicuspid aortic valve: a twenty year experience

Background: Aortic insufficiency (AI) is rarely amenable to surgical repair. One of the exceptions to that statement is the bicuspid aortic valve

Aim: to analyze our results in the repair of a regurgitant bicuspid aortic valve

Method: A review of the cardiac surgery data base in the period January 1994 to July 2014 allowed the identification of 29 patients with AI and a bicuspid aortic valve submitted to surgical repair. The data from the clinical record and the surgical report was analyzed. Survival was established from the National Identification Service.

Results: all patients were males. Mean age was 39.4 years (range 19-61). Five patients had infective endocarditis. Preoperative echocardiography revealed severe AI in 25 patients (86%) and moderate AI in 4. Left ventricular diastolic and systolic diameters were $67,8 \pm 6,7$ and $44 \pm 7,1$ mm, respectively. All patients presented fusion of the left and right leaflets with mid rafhe, and 3 patients had an incomplete rafhe with a cleft. AI was caused by prolapsed fused leaflet in 23 patients, leaflet perforation in 3, cleft in one and perforation plus cleft in 2 patients. Triangular resection was performed in 23 (79%) and complemented by annuloplasty in 16 (55%) patients. Three patients underwent closure of a perforation

and 3 a repair of the cleft. An additional surgical procedure was performed in 10 patients. All patients underwent intra-operative TEE. 35% had no residual AI and 65% had minimal or mild AI. There was no surgical mortality. Follow up was completed in all patients. Two patients (7%) died from non cardiac causes. Seven patients (24%) had to be re-operated on, a mean of 7.1 years after the initial surgery. Mean survival rate was 19.3 (95% CI 17.6-21), and mean survival free from re-operation was 15.8 years (95%CI 13-18.7) at 20.6 years of follow up. Echocardiogram performed at a mean of 4.9 years after surgery showed a reduction of LV systolic diameter of $6,15 \pm 7,2$ mm ($p < 0,05$), LV diastolic diameter of $11,26 \pm 8,7$ mm ($p < 0,05$) and fractional shortening of $1,12 \pm 5,57\%$ ($p < 0,33$). In the group of 22 patients who did not have a re-operation, AI was absent in 9, mild in 6 and moderate in 3; 4 patients had mild aortic stenosis.

Conclusion: Surgical repair of the regurgitant bicuspid aortic valve has low peri-operative mortality rate and excellent late survival. Reoperation, required in 24% of patients, occurred late after the initial operation in most cases

Keywords: bicuspid aortic valve, aortic insufficiency, valve repair



Introducción: La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la malformación congénita cardíaca más frecuente, con una incidencia en la población general estimada entre 0,9% a 2%¹. Si bien la VAB auténtica o genuina está constituida por 2 velos morfológica y funcionalmente idénticos, conocida como Tipo 0, esta es la situación más infrecuente, presentándose en menos de 7% de los casos. Lo más habitual es que la VAB sea el resultado de la fusión de 2 velos aórticos con un rafe medio (Tipo 1), en la inmensa mayoría de los casos (90%), del velo coronario izquierdo con el derecho²⁻⁵. Si bien publicaciones de los años 70 estiman que en el 60% de los casos la VAB no presentará disfunción durante toda la vida de los pacientes, en aquellos que sí desarrollen disfunción el resultado fisiopatológico en el 50% de estos será una estenosis aórtica y en el 40% una insuficiencia aórtica (IA)⁵⁻⁶. En esta última situación, si no hay calcificación de la VAB, la reparación quirúrgica de esta está indicada, con buenos resultados inmediatos y alejados, en Centros Valvulares Cardíacos de Excelencia⁷⁻⁹.

La cirugía reparadora de la VAB insuficiente, en especial en pacientes jóvenes, tiene la ventaja por sobre las prótesis valvulares mecánicas de no requerir anticoagulación de por vida, con los riesgos de hemorragia, trombosis valvular y embolización, o de una falla estructural precoz de las prótesis biológicas⁸⁻¹⁰.

La técnica quirúrgica se fundamenta en la fisiopatología de la VAB. Si la VAB es competente, ambos velos son simétricos y de igual largo y la porción de la circunferencia del anillo aórtico de cada velo es también igual. Si, por el contrario, el velo fusionado es más grande, este prolapará a la cavidad ventricular izquierda produciéndose regurgitación aórtica. Igualmente, el ángulo inter-comisural en estas condiciones es también más grande, dificultando la coaptación de los velos aórticos, lo que también se traduce en regurgitación aórtica. Así, la reparación de una VAB insuficiente incluye 2 etapas: Primero, restaurar la simetría de los velos aórticos a través de una resección triangular a nivel del rafe medio, o en algunos casos, a través de una simple plicatura o imbricación del velo fusionado a este nivel, y, en segundo lugar, aumentar la coaptación de los velos con una anuloplastia subcomisural bilateral^{8,10-13}.

En 2005 comunicamos nuestros resultados iniciales de la "Cirugía reparadora de la válvula aórtica bicúspide insuficiente" con esta técnica quirúrgica; en esta ocasión, presentamos nuestros resultados clínicos y ecocardiográficos hasta 20 años¹⁴.

Pacientes y Método

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico-CEC MED UC, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Número de Proyecto: 15-200).

Pacientes. Entre enero de 1994 y julio de 2014, 29 pacientes portadores de una VAB insuficiente tuvieron una reparación valvular de esta. Todos los pacientes fueron hombres. La edad promedio fue 39, 2±10,9 años, con un margen de 19 a 61 años. Cinco pacientes (17%) tenían una endocarditis infecciosa sobre agregada. Veinte pacientes (69%) se encontraban en Capacidad Funcional (CF) I-II y 9 (31%) en CF III-IV.

Método. Para la identificación de los pacientes con cirugía reparadora de una BAV insuficiente se revisó la Base de Datos del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, para el período señalado. Una vez identificados los pacientes, se revisaron las fichas clínicas, los protocolos operatorios y los informes ecocardiográficos pre y post operatorios. La supervivencia alejada se certificó a través del Registro Civil e Identificación de Chile.

Técnica Quirúrgica. Todos los pacientes fueron operados con circulación extracorpórea con hipotermia sistémica entre 28 y 30°C, para lo cual se canuló la aorta ascendente distal o el cayado aórtico proximal y la orejuela derecha con una cánula única dirigida hacia la vena cava inferior, excepto en los casos con cirugía mitral asociada, en los que para acceder a la aurícula izquierda por vía transeptal y superior combinada, se canularon ambas venas cavas directamente y por separado. Excepto estos últimos casos, las cavidades izquierdas fueron drenadas con un vent aurículo-ventricular introducido a través de la vena pulmonar superior derecha. La protección miocárdica se efectuó con solución cardiopléctica cristaloide infundida a 4°C por vía retrógrada en todos los casos. Ocasionalmente, la solución cardiopléctica fue infundida, además, directamente en los ostia coronarios y complementada con hipotermia tópica. La válvula aórtica fue abordada a través de una aortotomía oblicua o transversa. En los casos en que la insuficiencia aórtica fue secundaria a un prolapso del velo mayor o rafial, esta fue corregida con una resección triangular central limitada de este velo comprendiendo parte del rafe medio, el que luego fue suturado con poliéster 5-0 o 6-0, en forma corrida y en 2 planos. Cuando esta reparación fue complementada con una anuloplastia subcomisural bilateral, esta se efec-



tuó con 1 puntos de poliéster 2-0 en U vertical apoyados con pledget de teflón felt en cada comisura. Las figuras 1 a 4 corresponde a fotografías intraoperatorias de uno de esto pacientes y un video de la operación se puede ver en <https://www.youtube.com/watch?v=8v4VWtfqar0>.

En los casos de perforación de velo secundario a endocarditis infecciosa, esta fue cerrada, luego de desbridar sus bordes, con un parche de pericardio autólogo previamente fijado en glutaraldehído suturado con poliéster 5-0 o 6-0, en forma continúa. En los casos de cleft del velo mayor, secundario a fusión incompleta de los velos coronarios izquierdo y derecho, este fue cerrado, igualmente, con una sutura corrida de poliéster 5-0 o 6-0. En todos los casos la calidad de la reparación valvular aórtica fue evaluada intraoperatoriamente post circulación extracorpórea con un ecocardiograma transesofágico efectuado por un cardiólogo ecocardiografista.

Análisis estadístico. Los datos se expresan como promedio \pm desviación estándar y la sobrevida se analizó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de los parámetros ecocardiográficos pre y post operatorios se realizó mediante prueba *t-student*, considerándose significativo un valor $p \leq 0,05$. Para la presentación de los resultados se siguieron, cuándo fue pertinente, la recomendación del comité conjunto de la *American Association for Thoracic Surgery* y la *Society of Thoracic Surgeons*.

Resultados

Hallazgos operatorios. Todas las válvulas aórticas eran bicúspides por fusión de los velos coronarios izquierdo y derecho, con un rafe medio de mayor o menor desarrollo, y un velo no coronario (Tipo 1). En 23 casos (79%) la causa de la IA era un prolapso hacia la cavidad ventricular izquierda del velo fusionado, en 3, un cleft entre el velo coronario izquierdo y derecho, con un rafe medio parcial, y en otros 3 casos una perforación de velo secundaria a endocarditis infecciosa. (En los 2 casos restantes de endocarditis infecciosa existían grandes vegetaciones que dificultaban el cierre de la válvula aórtica, además del prolapso del velo fusionado, y están incluidos en los 23 casos de prolapso).

Procedimientos quirúrgicos. Se resumen en la Tabla 1. En 23 casos (79%) se efectuó una resección triangular del velo fusionado, como se describe en Técnica Quirúrgica, la que en 16 casos se complementó con una anuloplastia subcomisural. En 10 casos (34%) se realizó algún

Tabla 1. Técnicas quirúrgicas utilizadas en la reparación valvular aórtica por insuficiencia aórtica secundaria a válvula aórtica bicúspide.

Procedimiento	n	%
Resección triangular	23	79
Anuloplastia subcomisural	16	55
Parche perforación	3	10
Cierre primario de cleft	3	10

Tabla 2. Procedimientos asociados a la reparación valvular aórtica por insuficiencia aórtica secundaria a válvula aórtica bicúspide.

Procedimiento	n	%
Reparación mitral	5	17,2
Recambio mitral	1	3,4
Resección mixoma	1	3,4
Cirugía coronaria	1	3,4
Reemplazo aorta ascendente	1	3,4
Drenaje absceso anular	1	3,4
Total	10	34

Tabla 3. Grado de insuficiencia valvular aórtica en control ecocardiográfico alejado de pacientes con cirugía de reparación valvular aórtica por insuficiencia aórtica secundaria a válvula aórtica bicúspide.

Insuficiencia Aórtica	n	%
Ausente	9	41
Leve	6	27
Moderada	3	14
Estenosis	4	18

procedimiento quirúrgico asociado, los que se detallan en la Tabla 2. El procedimiento asociado más frecuente fue una reparación mitral (17% de los casos). La ecocardiografía transesofágica intraoperatoria post circulación extracorpórea demostró ausencia de IA residual en 10 casos (35%) y una insuficiencia leve en 19 casos (65%).

Mortalidad y morbilidad. No hubo en esta experiencia mortalidad ni morbilidad peri-operatoria.

Seguimiento clínico. El seguimiento se cerró en septiembre 2014 y se completó en el 100% de los casos, con un promedio de 10,8 años y un margen de 2,7 a 17,2 años. Dos pacientes (7%) fallecieron durante el seguimiento, a los 4,3 y 17 años, respectivamente. La causa de muerte fue una sepsis de origen abdominal, en un paciente con



Tabla 4. Reducción de los diámetros sistólico y diastólico y fracción de acortamiento en control ecocardiográfico alejado de pacientes con cirugía de reparación valvular aórtica por insuficiencia aórtica secundaria a válvula aórtica bicúspide respecto a valores preoperatorios.

Reducción	(mm)	Valor p
Diámetro ventricular sistólico	6,15±7,2	p<0,05
Diámetro ventricular diastólico	11,26±8,7	p<0,05
Fracción de acortamiento	1,12±5,57	P=0,33

aplasia medular, y, en el otro, un sarcoma de muslo izquierdo metastásico. Siete pacientes (24%) fueron reoperados durante el seguimiento, en promedio a los 7,14 años (8 meses a 16,5 años). En todos se efectuó un reemplazo valvular aórtico (en 6 con prótesis mecánica y en uno con prótesis biológica). La causa de la reoperación fue recidiva de la insuficiencia aórtica por retracción o prolapso del velo reparado en 3 casos y por dilatación del anillo aórtico en un caso. En otros 2 casos la indicación de reoperación fue una endocarditis valvular aórtica y en el caso restante, una estenosis aórtica por calcificación de la válvula. Así, la supervivencia promedio fue 19,3 años (IC95%; 17,6-21), siendo la probabilidad de estar vivo a 5 años 96% y a 20 años 80% (Figura 5). La probabilidad de estar libre de muerte cardíaca fue 100% para todo el periodo de seguimiento. La supervivencia promedio libre de reoperación fue 15,8 años (IC95%; 13-18,7), siendo la probabilidad de estar vivo libre de reoperación a 5 años 85%, a 10 años 80% y a 20 años 48% (Figura 6).

Seguimiento ecocardiográfico. En todos los pacientes se efectuó al menos un ecocardiograma luego del alta hospitalaria. Para los 22 pacientes no reoperados este se efectuó en promedio a los 4,9 años, con un margen de 1 mes a 16,5 años. La Tabla 3 resume el grado de IA de estos pacientes. Diecinueve no tenían insuficiencia aórtica o esta era leve, pero 4 de ellos presentaban algún grado de estenosis. Sin embargo, en todos hubo una reducción significativa del diámetro ventricular izquierdo diastólico y sistólico, en relación al ecocardiograma pre-reparación valvular aórtica (Tabla 4).

Discusión

Si bien seguimientos clínicos de portadores de VAB de los años setenta muestran que el 60% de estos no desarrollará una alteración funcional, a partir de la adolescencia un porcentaje de estos desarrollará, finalmente,

insuficiencia o estenosis aórtica, siendo esta última más frecuente en pacientes en la quinta o sexta década de la vida, por lo que cabe esperar que su incidencia aumente con la mayor expectativa de vida de la actualidad⁶⁻¹⁵. Por el contrario, la IA se manifiesta más tempranamente, en general entre la segunda y cuarta década, y en más del 80% de los casos los pacientes son hombres (en nuestra experiencia, en el 100%)⁶⁻¹⁵⁻¹⁶. Para estos pacientes jóvenes la recomendación quirúrgica tradicional es una prótesis mecánica para reemplazar la válvula aórtica, con los riesgos propios de la anticoagulación, la que debe ser de por vida, como hemorragia, trombosis valvular y embolias^{8,10}. De aquí la importancia de poder reparar la propia válvula en cuanto a su función, si bien esta continuará siendo anatómicamente bicúspide.

El mecanismo principal de la IA en estos casos es el prolapso del velo fusionado hacia la cavidad ventricular izquierda, con falta de aposición de los velos. De aquí que el procedimiento quirúrgico principal consiste en reseca la porción prolapsante de este velo, incluyendo al menos parte del rafe medio, complementado, en muchos casos, con una anuloplastia subcomisural bilateral (de Cabrol), para aumentar la coaptación de los velos^{8,10-13}. Una alternativa a la resección es la simple plicatura de la porción prolapsante, lo que según algunos sería funcionalmente más efectivo, pero produce un abultamiento del velo, estéticamente poco satisfactorio, lo que además podría producir cierto grado de estenosis, al menos inicial, como se ha visto en algunas series⁷⁻⁸⁻¹⁰.

Si bien son muchos los estudios que muestran la factibilidad de reparar un VAB insuficiente, los resultados a mediano plazo han sido inconsistentes en muchos casos¹⁷⁻²⁰. La estabilidad de la reparación va a depender, a parte de la técnica quirúrgica y de quien la realiza, de la calidad del tejido valvular, incluyendo el grado de fibrosis, y, en especial, de calcificación, y de si se logró una configuración simétrica de las comisuras⁹⁻¹⁷⁻²¹⁻²². Además, muchos de estos estudios también mezclan pacientes, incluyendo casos en los que la indicación quirúrgica primaria ha sido un aneurisma de la aorta ascendente¹¹⁻²³⁻²⁴.

La VAB es en la actualidad el principal sustrato anatómo-patológico para el desarrollo de una endocarditis infecciosa valvular aórtica así como la principal causa de endocarditis mitro-aórtica²⁵⁻²⁷. En nuestra serie, el 17% de los pacientes (5 casos) presentaba una endocarditis, incidencia que es algo mayor a otras publicaciones. En los casos de perforación de velo, esta fue cerrada con un parche de pericardio autólogo, lo que tiene obvias ventajas sobre materiales sintéticos o tejidos heterólogos.



Figura 1:



Figura 1. Fotografía intraoperatoria de paciente con válvula aórtica bicúspide insuficiente. Es posible observar que existen 3 pilares comisurales, los que están traccionados con puntos, pero solo 2 comisuras verdaderas y la apertura valvular es transversal y en "boca de pescado".

Figura 2:



Figura 2. Resección triangular de la porción media prolapsante del velo fusionado, incluyendo parte del rafe medio.

Figura 3:

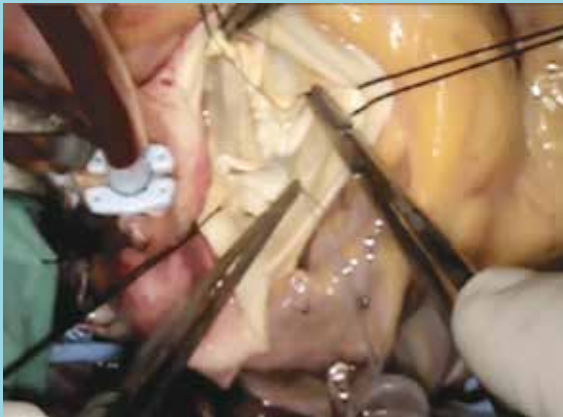


Figura 3. Sutura continua de la resección triangular del velo fusionado para devolver la continencia valvular.

Figura 4:



Figura 4. La reparación valvular es complementada con una anuloplastia subcomisural bilateral.

Figura 5:

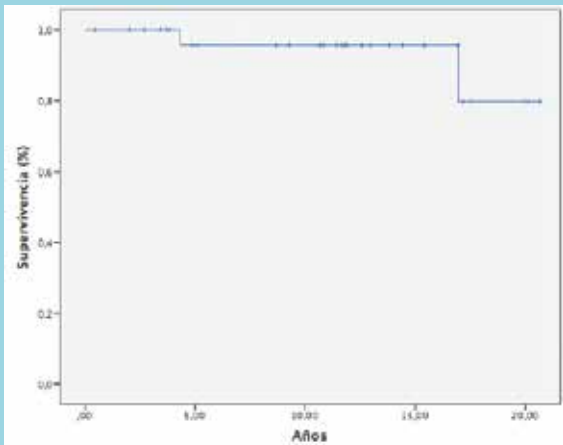


Figura 5. Curva de sobrevida a 20 años por método de Kaplan-Meier de pacientes con reparación valvular aórtica por válvula aórtica bicúspide insuficiente.

Figura 6:

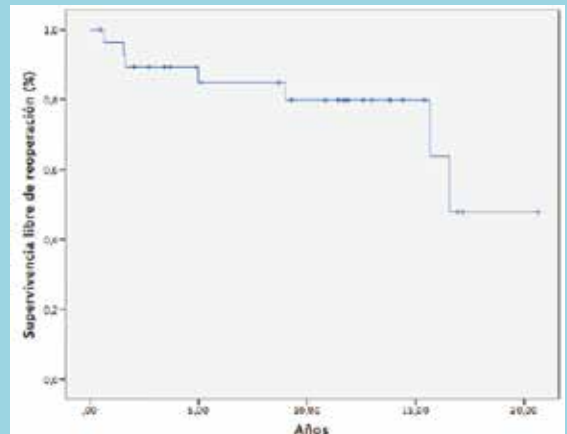


Figura 6. Curva de sobrevida libre de reoperación a 20 años por método de Kaplan-Meier de pacientes con reparación valvular aórtica por válvula aórtica bicúspide insuficiente.



Todos los pacientes salieron del pabellón de operaciones sin (35%) o solo leve (65%) IA. Esto es importante puesto que grados mayores de IA se acompañan de una mayor incidencia de reoperación en el seguimiento⁷⁻¹⁷.

En esta experiencia, el 20% de los casos requirió un procedimiento mitral asociado, en la gran mayoría, una reparación mitral. Esto, porque la insuficiencia mitral asociada a la IA no es infrecuente, ya sea por dilatación del anillo mitral y tracción apical del aparato subvalvular por la dilatación del ventrículo izquierdo o por secuela de endocarditis mitral, que, como se ha señalado, la BAV es el principal sustrato para la endocarditis bi-valvular^{17, 25, 27}. Como en nuestra experiencia inicial, no hubo mortalidad ni morbilidad operatoria, lo que también es el caso en la mayoría de las series publicadas^{14, 17-20}. Esto es importante de considerar si se plantea una intervención más precoz de la IA, como es la tendencia en la actualidad, para lo que ya no solo se requiere conservar la propia válvula, sino que los riesgos operatorios sean cercanos a cero^{7, 9, 28}. Como en la mayoría de las series publicadas, la supervivencia de los pacientes, y la calidad de esta, ha sido excelente. Así, en nuestra experiencia, la probabilidad de estar vivo a 5 años fue 96% y a 20 años 80%, prácticamente igual a la experiencia de la Cleveland Clinic, recientemente publicada, en 728 pacientes operados entre 1985 y 2011⁷. Más aún, la probabilidad de estar libre de muerte cardíaca a 20 años fue 100%.

Si bien durante el seguimiento 7 pacientes (24%) fueron reoperados, la supervivencia libre de reoperación fue 15,8 años y la probabilidad de estar vivo libre de reoperación a 5 años fue 85% y a 20 años 48%, nuevamente muy similar a la gran experiencia de la Cleveland Clinic⁷. De estos 7 pacientes reoperados, 2 lo fueron por endocarditis, lo que estrictamente no debiera ser considerado como una falla de la reparación valvular. Así, a un promedio de 7,

14 años, el 17% de los pacientes requirió una reoperación por una falla estructural de la reparación valvular aórtica, lo que se compara favorablemente con los resultados de las prótesis biológicas en una población joven²⁹⁻³⁰.

En cuanto al seguimiento ecocardiográfico, el 68% de los pacientes no tenía IA residual o esta era leve, lo que nuevamente resulta muy similar a la experiencia de la Cleveland Clinic ya citada⁷. En esta, los factores determinantes de IA postoperatoria fueron una IA preoperatoria severa, aneurisma de la aorta ascendente asociado, gran volumen ventricular izquierdo de fin de diástole y edad avanzada. Importantemente, a diferencia de nuestra experiencia inicial, ahora sí se demostró una reducción significativa del diámetro sistólico y diastólico ventricular izquierdo, si bien la reducción de la fracción de acortamiento no alcanzó significancia estadística¹⁴.

Limitaciones del estudio. Este es un estudio observacional descriptivo y como tal tiene las limitaciones propias de estos. Sin embargo, los datos son incluidos en nuestra base de datos en forma prospectiva, por lo que la información entregada es fidedigna. El ideal sería efectuar un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego entre la reparación y el reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica y biológica, lo que en la práctica resulta imposible de realizar.

Conclusiones. Nuestra experiencia es concordante con la literatura internacional en cuanto a que la reparación de una VAB tiene muy baja mortalidad y morbilidad operatoria y una supervivencia libre de reoperación que se compara favorablemente con las prótesis biológicas y no tiene los serios inconvenientes de las prótesis mecánicas, permitiendo a este grupo de pacientes, hombres y jóvenes, una vida sin limitaciones.



Referencias

1. WARD C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83:81-5.
2. ROBERTS WC, KO JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111:920-5.
3. SABET HY, EDWARDS WD, TAZELAAR HD, DALY RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:14-26.
4. FERNÁNDEZ B, DURÁN AC, FERNÁNDEZ-GALLEGO T, FERNÁNDEZ MC, SUCH M, ARQUÉ JM, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2313-8.
5. SIEVERS HH, SCHMIDTKE C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1226-33.
6. MILLS P, LEECH G, DAVIES M, Leathan A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J*. 1978;40:951-7.
7. SVENSSON LG, AL KINDI AH, VIVACQUA A, PETTERSSON GB, GILLINOV AM, MIHALJEVIC T. Long-term durability of Bicuspid aortic valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1539-48.
8. AICHER D, SCHAFERS HJ. Aortic valve repair-current status, indications, and outcomes. *Semin Thoracic Surg*. 2012;24:195-201.
9. DELLA CORTE A, BODY SC, BOOHER AM, et al. Surgical treatment of bicuspid aortic valve disease: Knowledge gaps and research perspectives. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1749-57.
10. SVENSSON LG, BLACKSTONE EH, COSGROVE DM. Surgical options in young adults with aortic valve disease. *Curr Probl Cardiol*. 2003;28:417-80.
11. SVENSSON LG, DEGLURKAR I, UNG J, et al. Aortic valve repair and root preservation by remodeling, reimplantation, and tailoring: technical aspects and early outcomes. *J Card Surg*. 2007;22:473-9.
12. COSGROVE DM, ROSENKRANZ ER, HENDREN WG, BARTLETT JC, STEWART WJ. Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J ThoracCardiovasc Surg*. 1991;102:571-6.
13. HAYDAR HS, HE GW, HOVAGUIMIAN H, MCIRVIN DM, KING DH, STARR A. Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:258-65.
14. ZALAQUETT R, CAMPLÁ C, SCHEU M, CÓRDOVA S, BECKER P, MORÁN S, et al. Valve repair for incompetent bicuspid aortic valves. *Rev Méd Chile*. 2005;133:279-86.
15. BRAVERMAN AC¹, GÜVEN H, BEARDSLEE MA, MAKAN M, KATES AM, MOON MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30:470-522.
16. FENOGLIO JJ JR, MCALLISTER HA JR, DECASTRO CM, DAVIA JE, CHEITLIN MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am j Cardiol*. 1997;39:164-9.
17. CASSELMAN FP, GILLINOV AM, AKHRASS R, KASIRAJAN V, BLACKSTONE EH, Cosgrove DM. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:302-8.
18. PETTERSSON GB, CRUCEAN AC, SAVAGE R, HALLEY CM, GRIMM RA, SVENSSON LG, et al. Toward predictable repair of regurgitant aortic valves: a systematic morphology-directed approach to bicommissural repair. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:40-9.
19. AICHER D, KUNIHARA T, ABOU ISSA O, BRITTNER B, GRÄBER S, SCHÄFERS HJ.. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2011;123:178-85.



20. PRICE J, DE KERCHOVE L, GLINEUR D, VANOVER-SCHELDE JL, NOIRHOMME P, EL KHOURY G. Risk of valve-related events after aortic valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:606-12.
21. AICHER D, LANGER F, ADAM O, TSCHOLL D, LAUSBERG H, SCHÄFERS HJ. Cusp repair in aortic valve reconstruction: Does the technique affect stability? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1533-8.
22. DE WAROUX JB, POULEUR AC, ROBERT A, et al. Mechanism of recurrent aortic regurgitation after aortic valve repair: Predictive value of intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol Imaging.* 2009;2:931-9.
23. SVENSSON LG, KIM KH, BLACKSTONE EH, RAJESWARAN J, GILLINOV AM, MIHALJEVIC T. Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:622-9.
24. OPOTOWSKY AR, PERLSTEIN T, LANDZBERG MJ, COLAN SD, O'GARA PT, BODY SC, et al. A shifting approach to management of the thoracic aorta in bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:339-46.
25. ZALAUQUETT R, GARRIDO L, CASAS F, MORÁN S, IRARRÁZAVAL MJ, BECKER P, et al. Cirugía valvular reparadora en endocarditis infecciosa. *Rev Méd Chile.* 2004;132:307-15.
26. MYLONAKIS E, CALDERWOOD SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318-30.
27. GUILLINOV AM, DÍAZ R, BLACKSTONE EH, et al. Double valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1874-9.
28. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:1-96.
29. FANN JI, MILLER DC, MOORE KA, MITCHELL RS, OYER PE, STINSON EB, et al. Twenty-year clinical experience with porcine bioprostheses. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1301-11.
30. JAMIESON WR, LING H, BURR LH, FRADET GJ, MIYAGISHIMA RT, JANUSZ MT, et al. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprostheses evaluation over 15 years. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S49-52.



Dexmedetomidina genera óxido nítrico mediante un mecanismo independiente de la óxido nítrico sintasa inducible

Jaime A Riquelme¹, Francisco Westermeier¹, Zully Pedrozo¹⁻³, Lorena García¹,
Mauricio Ibacache⁴, Gina Sánchez^{3*}, Sergio Lavandero^{1-3-5*}

- 1 Advanced Center for Chronic Disease (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas & Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- 2 The Hatter Cardiovascular Institute, University College London, London, United Kingdom.
- 3 Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- 4 División de Anestesiología. Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- 5 Department of Internal Medicine (Cardiology Division), University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA.

Adenda a la publicación: Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism. Jaime A Riquelme, Francisco Westermeier, Andrew R Hall, José Miguel Vicencio, Zully Pedrozo, Mauricio Ibacache, Bárbara Fuenzalida, Luis Sobrevía, Sean M Davidson, Derek M Yellon, Gina Sánchez, Sergio Lavandero. *Pharmacol Res* 103: 318–327, 2016.

Recibido 29 de febrero 2016 / Aceptado 30 de marzo 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 41-48

El infarto del miocardio es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y se produce a consecuencia de procesos de isquemia-reperusión (IR). El daño miocárdico generado por IR puede ser atenuado a través del pre-condicionamiento isquémico (PI) temprano, mediado por la vía RISK o PI tardío, que se asocia a una respuesta genómica en la que se activan proteínas como óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

Las vías de señalización que median el PI también pueden ser activadas farmacológicamente. Dexmedetomidina (Dex) es un agonista alfa2-adrenérgico, que se ha descrito como un potente agente cardioprotector frente a IR. Recientemente, nuestro grupo describió que Dex requiere el endotelio y la activación de la vía óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)-óxido nítrico (NO) para pre-condicionar el miocardio. Sin embargo, no existen

estudios que muestren la posible participación de iNOS en la protección conferida por Dex.

La presente adenda tiene por objetivo evaluar si Dex activa iNOS en el corazón y en cardiomiocitos. Para esto, corazones de rata adulta fueron estimulados con Dex 10 nM y se observó que el fármaco aumentó la producción de NO medida por cuantificación de nitritos, mas no estimuló la activación de iNOS medida por Western blot. Además, Dex tampoco indujo el aumento de mRNA de iNOS en cardiomiocitos adultos. Por lo tanto, Dex genera NO independiente a iNOS durante su efecto pre-condicionante agudo. Sin embargo, se requieren más estudios que clarifiquen su papel en una posible protección a largo plazo frente a IR generada por Dex.

Palabras clave: Dexmedetomidina, Corazón, iNOS, Pre-condicionamiento, Isquemia-reperusión.

Correspondencia:

Gina Sánchez

Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

gisanchez@med.uchile.cl

Sergio Lavandero

Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile

slavander@uchile.cl



Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism.

Myocardial infarction is one of the leading causes of death worldwide and is generated as a consequence of ischemia-reperfusion (IR). Myocardial damage inflicted by IR can be attenuated by early ischemic pre-conditioning (IP), which is mediated by the RISK pathway or late IP, which is associated to a genomic response involving the activation of proteins such as inducible nitric oxide synthase (iNOS). The signaling pathways mediating IP can also be pharmacologically activated. Dexmedetomidine (Dex) is an alpha2-adrenergic receptor agonist, which has been described as a strong cardio protective agent against IR. Recently, our group reported that Dex requires the endothelium and the activation of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-nitric oxide (NO) pathway to precondition the myocar-

dium. However, there are no studies showing the involvement of iNOS in the protection elicited by Dex. The aim of this Addendum is to evaluate if Dex activates iNOS in the heart and cardiomyocytes. To test this, adult rat hearts were stimulated with Dex 10 nM and we observed that NO production measured by quantification of nitrites was increased, but Dex did not activate iNOS measured by Western blot. Moreover, Dex did not induce an increase in the mRNA levels of iNOS in adult cardiomyocytes. Therefore, Dex generates NO independent of iNOS during its early pre-conditioning effect. Nevertheless, more studies are required to clarify its role in a possible long term protection against IR generated by Dex.

Key Words: Dexmedetomidine, Heart, iNOS, pre-conditioning, ischemia-reperfusion.



Introducción

El infarto del miocardio es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, pudiendo ser un evento menor en una enfermedad crónica o manifestarse como un evento catastrófico que resulte en muerte súbita o en deterioro hemodinámico severo¹.

El término infarto del miocardio refleja la muerte por necrosis de cardiomiocitos generada por una isquemia prolongada². En ese contexto, la reperfusión inmediata es de fundamental importancia para la viabilidad del miocardio. Sin embargo, este proceso a su vez desencadena la muerte celular a través de un mecanismo que implica la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM), lo que se conoce como daño por reperfusión³.

El daño por isquemia del miocardio solía considerarse irreversible; sin embargo, en la actualidad se ha mostrado que al someter el tejido cardíaco a estrés por falta de oxígeno o al privarlo de sustratos, por periodos cortos, se activan mecanismos endógenos de sobrevida celular. Estos mecanismos moleculares favorecen condiciones fisiológicas de adaptación a la isquemia⁴. Los fenómenos de protección frente a un infarto del miocardio como consecuencia de breves períodos de isquemia previo o posterior a este proceso, se conocen como pre- y post-condicionamiento isquémico, respectivamente (PI y PostCI)⁵⁻⁶. La forma clásica de PI temprano ocurre inmediatamente terminada la maniobra pre condicionante, sin embargo, también se ha descrito una segunda ventana de pre condicionamiento (PI tardío), que se lleva a cabo entre las 24 a 72 h y se relaciona con la expresión de genes que codifican para la expresión de proteínas de sobrevida celular⁷. En cuanto a los mecanismos que median los efectos del PI y PostCI se ha mostrado que durante la reperfusión se activan cascadas de señalización de proteínas pro-sobrevida entre las cuales destacan la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y las proteínas kinasas AKT y ERK1/2. Esta vía se denomina RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases, por su sigla en inglés)⁸. Además, también se ha descrito la participación de otras proteínas como PKC- ϵ , PKG, p70S6K y GSK-3 β . La protección se deriva de la inhibición de la formación del PTPM a través de la activación de las kinasas de sobrevida AKT y ERK1/2, cuya inhibición del PTPM se ejerce por medio de la fosforilación de GSK-3 β ^{8,9}.

Actualmente, también se ha establecido que estas vías de señalización celular protectoras se pueden activar mediante el uso de fármacos¹⁰. En ese contexto, dexmedetomidina (Dex) es un agonista altamente selectivo de

los receptores alfa2-adrenérgicos que, además de su uso como sedante en anestesia¹¹, ha sido descrito sólidamente como protector y pre-condicionante en múltiples modelos de isquemia-reperfusión (IR)¹²⁻¹⁵. Asimismo, también se ha descrito su efecto protector en el corazón¹⁶⁻²⁰; sin embargo, el mecanismo por el cual ejerce su efecto pre-condicionante aún está siendo estudiado.

Recientemente, en nuestro laboratorio se describió la participación del endotelio y la vía óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)-óxido nítrico (NO) en el pre-condicionamiento miocárdico con Dex (Fig 1)²¹. En el contexto de lo indicado, este trabajo mostró activación de eNOS y un aumento de NO en respuesta a Dex en corazón aislado de rata. Además, se observó que el efecto cardioprotector de Dex frente a IR se perdió al co-administrar el fármaco con PTIO (atrapador de NO) y L-NAME (inhibidor de NOS)²¹. Sin embargo, cabe indicar que L-NAME es un inhibidor no específico de las NOS²², por lo que no se puede descartar la participación o efecto conjunto de las otras isoformas, nNOS e iNOS. La presente adenda tiene como objetivo evaluar si Dex activa a iNOS en el corazón y así evidenciar la posible participación de esta proteína en la cardioprotección generada por Dex.

Materiales y Métodos

Reactivos

El anticuerpo contra GAPDH, laminina y M-199 se obtuvieron en Sigma-Aldrich (St Louis, MO). Dexmedetomidina-HCl se obtuvo de Hospira, Chile. El anticuerpo contra iNOS se adquirió de BD Transduction Laboratories. El kit colorimétrico para óxido nítrico se compró en Abcam (Cambridge, MA).

Animales

El presente estudio se ajustó a la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio publicada por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (8^{va} Edición, 2011) y fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. Las ratas se obtuvieron del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Modelo ex vivo de corazón aislado

De acuerdo al protocolo de perfusión retrograda con sistema Langendorff²³, ratas Sprague-Dawley (250-350 g) se anestesiaron con pentobarbital (80 mg/kg i.p.). Posteriormente, se realizó una esternotomía y se administró heparina 100 U/kg, i.v. Los corazones se extrajeron rápi-



damente de la cavidad torácica, montados en una cámara de corazón con temperatura controlada y perfundidos de forma retrógrada a través de la aorta ascendente, con una solución tampón Krebs Henseleit que contenía (en mM) NaCl (128,3), KCl (4,7), CaCl₂ (1,35), NaHCO₃ (20,2), NaH₂PO₄ (0,4), MgSO₄ (1,1), glucosa (11,1), a pH 7,4 a 37° C, al equilibrarse con una mezcla de 95% O₂ y 5% CO₂. Las temperaturas del perfusado se mantuvieron a 37° C. Un balón de látex se insertó en el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral, se conectó a un transductor de presión (Puente Amp ADInstruments ML2²¹, Australia) y se llenó con solución salina para producir una presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PFD) de 5-10 mmHg. Los corazones se estabilizaron durante 20 min, se pre-condicionaron con una infusión de Dex 10 nM durante 25 min y, posteriormente, se realizó un lavado de 5 min con buffer Krebs-Henseleit. Luego, los corazones se congelaron a -80° C para posterior análisis.

Obtención de homogenizados de tejidos

Los ventrículos de ratas adultas congelados en nitrógeno líquido se homogeneizaron en tampón frío con inhibidores de fosfatasa y proteasas (en mM): MOPS-Tris pH 7²⁰, Sacarosa (300), EDTA (2), EGTA (2) Na₃V0₄ (10), NaF (80), Na₄P₂O₇ (20), Nonidet P-40 del 1% (v/v), SDS 0,1% (v/v) y los inhibidores de proteasas leupeptina y pepstatina (1:1000), pH final 7,4. Luego las muestras se homogenizaron en Douncer vidrio-teflón y, posteriormente, se centrifugaron a 1000 x g durante 20 min a 4° C. Posteriormente, se determinó la concentración de proteínas por el método de Hartree²⁴. Las fracciones solubles se guardaron congeladas a -80° C, para posterior análisis por Western blot.

Western blot y determinación de dímeros de iNOS:

La dimerización de iNOS se evaluó utilizando electroforesis de baja temperatura (LT SDS PAGE) según la técnica descrita²⁵. Los niveles de la forma dimerizada de iNOS en los ventrículos de ratas adultas se determinaron por Western blot, al final del periodo de preconditionamiento farmacológico. Para la electroforesis y el análisis de Western blot, los lisados de los tejidos se ajustaron por proteínas (20 µg), separadas por LT-SDS-PAGE (8%). Los geles se mantuvieron previamente a 4°C y la cámara de electroforesis se mantuvo en una fuente con hielo, de manera tal que se mantuviese la temperatura del gel (<10°C) hasta ser transferidos a membranas de PVDF. Posteriormente, las membranas se bloquearon con BSA

al 5% p/v en TBS Tween 0,2% por 1 h. Las membranas se incubaron con anticuerpos contra la forma total (1:1.000) de iNOS, así como también un anticuerpo contra GAPDH como control de carga (1:20.000). Después de un período de incubación adicional con los correspondientes anticuerpos secundarios anti IgG de conejo o ratón, conjugado a peroxidasa de rabanito (1:5.000), la unión específica se detectó mediante quimioluminiscencia (ECL). La intensidad de la señal de las bandas se cuantificó por densitometría usando el software Image J.

Determinación de nitritos por reacción de Griess

La concentración de nitritos se cuantificó por medio de la reacción de Griess, utilizando el kit ab65328 Nitric Oxide Assay Kit Colorimetric (Abcam). Las muestras se obtuvieron en el efluente coronario posterior a los 5 min de lavado que suceden el tratamiento con o sin Dex 10 nM.

Cultivo primario de cardiomiocitos adultos de rata

Ratas adultas Sprague-Dawley (250–350 g) se anestesiaron con pentobarbital (80 mg/kg IP), y los corazones se aislaron y perfundieron de forma retrograda a través de la

Figura 1:

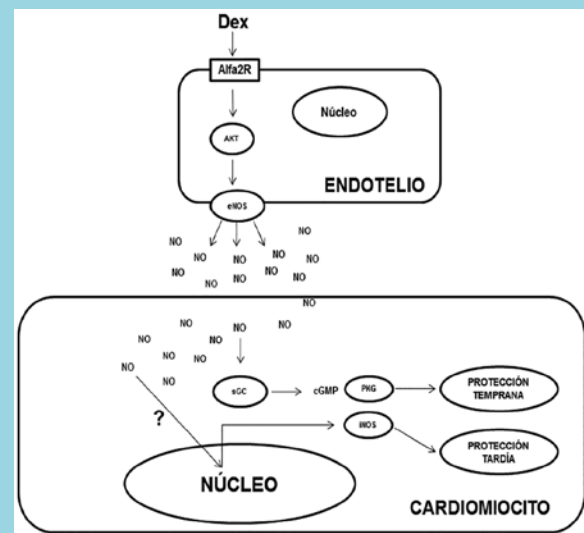


Fig. 1. Dex protege frente a IR a través de un mecanismo dependiente del endotelio y la vía eNOS NO. Dex se une al receptor alfa2-adrenérgico (Alfa2R) en el endotelio, promoviendo la activación de AKT, que a su vez activa a la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). El óxido nítrico (NO) generado por eNOS difunde desde el endotelio hacia el cardiomiocito, activando a la guanilato ciclasa soluble (sGC), la cual produce GMP cíclico (cGMP), que activa la proteína quinasa dependiente de cGMP (PKG), generando así la protección temprana del miocardio. Asimismo, el NO puede promover protección tardía, la cual podría estar mediada por la inducción de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).



aorta. Los cardiomiocitos se aislaron administrando una infusión de colagenasa tipo II, según la técnica descrita²⁶. Luego, las células se sembraron en placas con laminina e incubadas durante 6-24 h a 37°C en condiciones de 95% oxígeno y 5% CO₂. Las células se mantuvieron en medio M-199 (M7653, Sigma) suplementado con 10% de suero fetal de ternero y 1% penicilina – estreptomicina (Sigma).

PCR a tiempo real (qPCR)

Cardiomiocitos de rata adulta se estimularon con Dex 10 nM durante 0.5, 1, 2 y 3 h. PCR a tiempo real se realizó utilizando SYBR Green (Applied Biosystems), según el protocolo ya descrito²⁷. Los datos obtenidos para cada transcrito se normalizaron respecto al rRNA 18S como control interno, usando el método 2- $\Delta\Delta$ Ct. Los partidores utilizados fueron los siguientes:

-iNOS (rata) sentido TTGGTACATGGGCACCGAGATTG
- iNOS (rata) antisentido CAGCTGCATTGATCTCGGTGACA

Análisis estadístico

Los resultados se muestran como el promedio \pm SEM de al menos 3 experimentos independientes. Los datos se analizaron utilizando t test o ANOVA de una vía. Las diferencias se consideraron significativas con $p < 0.05$.

Resultados y Discusión

Para evaluar si Dex activa a iNOS en el miocardio, corazones aislados de rata adulta se estimularon durante 25 min con Dex 10 nM y posteriormente se generó un lavado de 5 min con buffer Krebs-Henseleit. Posterior a este lavado, se midió la generación de nitritos, que son un marcador de NO²⁸ y se observó que Dex aumentó su producción (Fig 2A), lo cual concuerda con trabajos anteriores que describen la capacidad de Dex de generar NO²¹⁻²⁹⁻³⁰. Sin embargo, al evaluar la formación de dímeros (estado activo de la isoforma inducible de NOS³¹), no se observaron cambios respecto al control (Fig 2B). Para confirmar estos resultados se evaluaron los niveles de mRNA de iNOS en cardiomiocitos de rata adulta en respuesta Dex 10 nM y no se observaron cambios respecto al control (Fig 2C). Estos resultados apoyan los hallazgos que sugieren que iNOS se asocia a la segunda ventana de cardioprotección o PI tardío³² y no al PI agudo. Sin embargo, en ese mismo sentido, no se puede descartar una posible participación de iNOS en la protección generada con Dex a largo plazo, ya que este fármaco genera NO, el cual se ha descrito como uno de los estímulos que gatilla el PI tardío³³ y por

Figura 1:

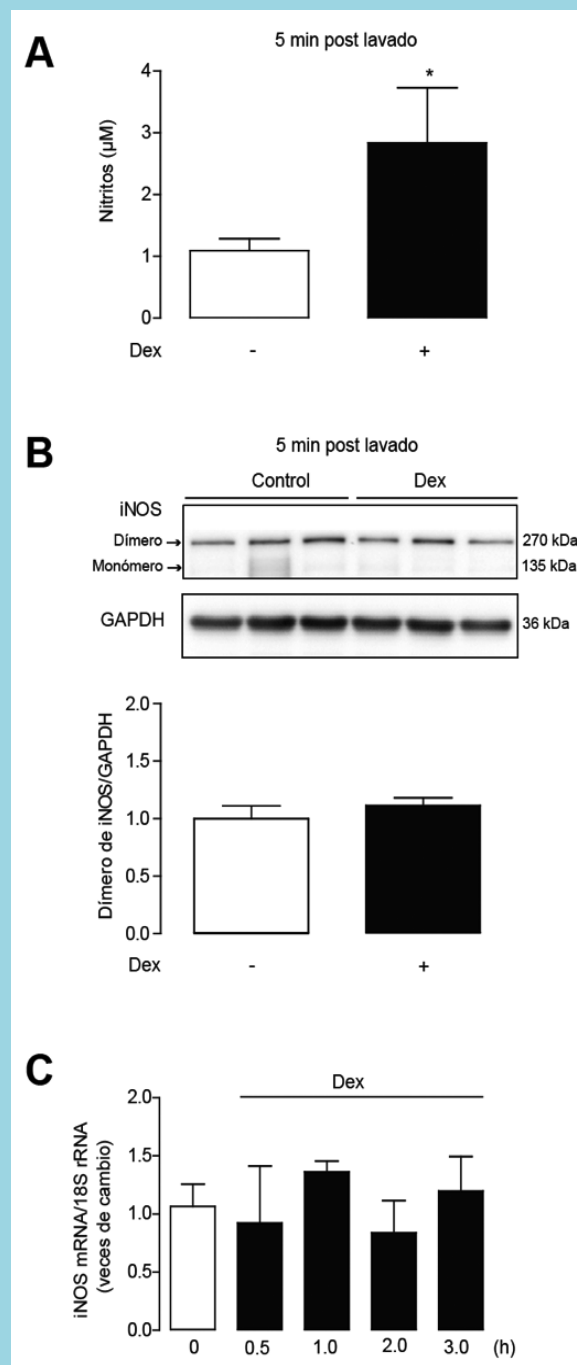


Fig. 2. Dex aumenta la producción de nitritos pero no la dimerización o niveles de mRNA de iNOS. (A): Concentración de nitritos en corazones aislados de rata luego de 5 min de lavado posterior a pre-condicionamiento con o sin Dex 10 nM. (B) Panel superior: Western blot representativo de dímeros de iNOS en homogenizados de corazón. En el panel inferior se muestra la cuantificación de los dímeros de iNOS normalizados por GAPDH. (C) Niveles de mRNA de iNOS en cardiomiocitos de rata adulta estimulados con Dex 10 nM durante 0.5, 1, 2, y 3 h. Las barras representan el promedio \pm SEM de 3 determinaciones. * $P < 0,05$ vs Control. Los datos se analizaron por t test pareada con una cola, seguido por post-test de Mann-Whitney.



lo tanto, podría inducir la expresión de iNOS (Fig 1). Por lo tanto, se requieren estudios de IR in vivo en los cuales se determinen los niveles y activación de iNOS 24 y 72 h en corazones estimulados con o sin Dex. Asimismo, estos hallazgos podrían ser reforzados con estudios de IR in vitro, utilizando siRNAs para nNOS e iNOS, con el fin de descartar con precisión la participación de estas isoformas de NOS.

En resumen, Dex protege el miocardio del daño agudo por IR a través de un mecanismo que involucra el endotelio y la vía eNOS-NO, independiente de iNOS. Sin embargo, la isoforma inducible pudiese participar en la protección con Dex a largo plazo y futuros estudios deben clarificar este punto. Asimismo, Dex es un fármaco cuyo efecto cardioprotector se encuentra ampliamente documentado,

pero los estudios que detallen su mecanismo de acción en este pre condicionamiento no son menos importantes, ya que un correcto y detallado entendimiento de la señalización celular generada por Dex tanto en la primera como en la segunda ventana de protección, asegurará su uso seguro y permitirá a su vez, desarrollar nuevas estrategias de protección frente al infarto del miocardio.

Agradecimientos

Este trabajo se financió a través del Proyectos FONDECYT (3160298 para J.A.R., 3140532 para F.W., 1130407 para G.S., 1150887 para Z.P.), y CONICYT (FONDAP 15130011 para S.L.). Los autores agradecen a G. Arce, R. Durán, F. Albornoz, G. Latorre y L. Montecinos por su excelente apoyo técnico.



Referencias

- 1 THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD, JOINT ESCAAHAWHFTFFROMI, JAFFE AS, APPLE FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-2653.
- 2 ALPERT JS, THYGESEN K, ANTMAN E, BASSAND JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of the joint european society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
- 3 HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Ischemic conditioning and reperfusion injury. *Nature Rev Cardiol* 2016
- 4 DEPPE C, VATNER SF. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev* 2007;12:307-317.
- 5 MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136.
- 6 ZHAO ZQ, CORVERA JS, HALKOS ME, KERENDI F, WANG NP, GUYTON RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-588.
- 7 BAXTER GF, YELLON DM. Ischaemic preconditioning of myocardium: A new paradigm for clinical cardioprotection? *British J Clin Pharmacol* 1994;38:381-387.
- 8 HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: Taking a risk for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007;12:217-234.
- 9 DOWNEY JM, DAVIS AM, COHEN MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev* 2007;12:181-188.
- 10 SIVARAMAN V, YELLON DM. Pharmacologic therapy that simulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:83-96.
- 11 BHANA N, GOA KL, MCCLELLAN KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-268.
- 12 ZHU YM, WANG CC, CHEN L, QIAN LB, MA LL, YU J, et al. Both pi3k/akt and erk1/2 pathways participate in the protection by dexmedetomidine against transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Brain Res* 2013;1494:1-8.
- 13 LEMPIAINEN J, FINCKENBERG P, MERVAALA EE, STORVIK M, KAIVOLA J, LINDSTEDT K, et al. Dexmedetomidine preconditioning ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res Persp* 2014;2:e00045
- 14 JIANG L, LI L, SHEN J, QI Z, GUO L. Effect of dexmedetomidine on lung ischemiareperfusion injury. *Mol Med Rep* 2014;9:419-426.
- 15 KUCUK A, YAYLAK F, CAVUNT-BAYRAKTAR A, TOSUN M, ARSLAN M, COMU FM, KAVUTCU M. The protective effects of dexmedetomidine on hepatic ischemia reperfusion injury. *Bratislavske lekarske listy* 2014;115:680-684.
- 16 JIANG C, XIA M, WANG M, CHEN S. [dexmedetomidine preconditioning protects isolated rat hearts against ischemia/reperfusion injuries and its mechanism]. *J Zhejiang Univ Med Sci* 2013;42:326-330.
- 17 IBACACHE M, SANCHEZ G, PEDROZO Z, GALVEZ F, HUMERES C, ECHEVARRIA G, DUASO J, HASSI M, GARCIA L, DIAZ-ARAYA G, LAVANDERO S. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta- Mol Basis Dis* 2012;1822:537-545.
- 18 OKADA H, KURITA T, MOCHIZUKI T, MORITA K, SATO S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation* 2007;74:538-545.
- 19 YOSHITOMI O, CHO S, HARA T, SHIBATA I, MAEKAWA T, URESHINO H, SUMIKAWA K. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock* 2012;38:92-97.
- 20 KOCOGLU H, KARAASLAN K, GONCA E, BOZDOGAN O, GULCU N. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Curr Therap Res Clin Exp.* 2008;69:150-158.
- 21 RIQUELME JA, WESTERMEIER F, HALL AR, VICEN-



- CIO JM, PEDROZO Z, IBACACHE M, FUENZALIDA B, SOBREVIA L, DAVIDSON SM, Yellon DM, Sanchez G, Lavandero S. Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial enos/no dependent mechanism. *Pharmacol Res* 2015;103:318-327.
- 22 STEVANOVIC ID, JOVANOvic MD, Jelenkovic A, Colic M, Stojanovic I, Ninkovic M. Effects of l-name, a non-specific nitric oxide synthase inhibitor, on alcl3-induced toxicity in the rat forebrain cortex. *J Vet Sci* 2009;10:15-22.
- 23 BELL RM, MOCANU MM, YELLON DM. Retrograde heart perfusion: The langendorff technique of isolated heart perfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:940-950.
- 24 HARTREE EF. Determination of protein: A modification of the lowry method that gives a linear photometric response. *Anal Biochem* 1972;48:422-427.
- 25 CHUNG BH, KIM S, KIM JD, LEE JJ, BAEK YY, JEOUNG D, LEE H, CHOE J, HA KS, WON MH, KWON YG, KIM YM. Syringaresinol causes vasorelaxation by elevating nitric oxide production through the phosphorylation and dimerization of endothelial nitric oxide synthase. *Exp Mol Med* 2012;44:191-201.
- 26 HAUSENLOY DJ, YELLON DM, MANI-BABU S, DUCHEN MR. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H841-849.
- 27 GUTIERREZ T, PARRA V, TRONCOSO R, PENNANEN C, CONTRERAS-FERRAT A, VASQUEZ-TRINCADO C, MORALES PE, LOPEZ-CRISOSTO C, SOTOMAYOR-FLORES C, CHIONG M, ROTHERMEL BA, LAVANDERO S. Alteration in mitochondrial ca(2+) uptake disrupts insulin signaling in hypertrophic cardiomyocytes. *Cell Commun Signal* 2014;12:68.
- 28 KELM M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:273-289.
- 29 KIM HJ, SOHN JT, JEONG YS, CHO MS, KIM HJ, CHANG KC, SHIN MK, PARK CS, CHUNG YK. Direct effect of dexmedetomidine on rat isolated aorta involves endothelial nitric oxide synthesis and activation of the lipoxigenase pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:406-412.
- 30 JOSHI MS, FERGUSON TB, JR., JOHNSON FK, JOHNSON RA, PARTHASARATHY S, LANCASTER JR, JR. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:9982-9987.
- 31 RAFIKOV R, FONSECA FV, KUMAR S, PARDO D, DARRAGH C, ELMS S, FULTON D, BLACK SM. Enos activation and no function: Structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. *J Endocrinol* 2011;210:271-284.
- 32 GUO Y, JONES WK, XUAN YT, TANG XL, BAO W, WU WJ, HAN H, LAUBACH VE, PING P, YANG Z, QIU Y, BOLLI R. The late phase of ischemic preconditioning is abrogated by targeted disruption of the inducible no synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11507-11512.
- 33 BOLLI R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000;87:972-983.



¿Qué nos falta por hacer en la Prevención Cardiovascular?

Tomás Romero

*Clinical Professor, School of Medicine, Department of Cardiology,
University of California, San Diego. USA.*

Recibido 3 de marzo 2016 / Aceptado 30 de marzo 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 49-51

El trabajo de Bambs y colaboradores¹, “Facilitators and barriers to the adoption of healthy lifestyles after first myocardial infarction in Chile: A qualitative study”, recientemente publicado en esta revista¹, plantea interrogantes que aun buscan respuestas en la prevención cardiovascular secundaria: ¿cuáles son los métodos más eficaces para implementar o resolver los factores que facilitan o dificultan la adopción de estilos de vida favorables después de un evento coronario agudo? Estos cambios están destinados a contribuir en el control de algunos de los factores mayores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, obesidad, inactividad física).

Un estudio que analizó los factores incluidos en la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria en los EEUU entre los años 1980 y 2000 atribuyó un 44% de esa reducción al control de los factores mayores de riesgo cardiovascular². Como lo señalan los autores, estudios en Chile, Estados Unidos y Europa que han evaluado la respuesta a las recomendaciones de cambios a conductas y hábitos desfavorables en los pacientes después de un infarto del miocardio han demostrado hasta ahora un éxito limitado (no mayor del 50%) e ilustrado la necesidad de mayor información acerca de los factores facilitadores o obstaculizadores de estos cambios³⁻⁴.

Correspondencia:

Tomás Romero, MD.
Clinical Professor, School of Medicine, Department of Cardiology,
University of California, San Diego.
Institutional Review Board, Sharp Health Care,
San Diego, California
tomas.romero@sharp.com



Bambs y colaboradores crearon una red informativa utilizando entrevistas a los actores directos del evento coronario (21 pacientes sufriendo un primer Infarto agudo de Miocardio) más 6 cardiólogos practicando en la misma red de servicios hospitalarios en que fueron atendidos los pacientes y 8 expertos nacionales en cardiología preventiva, todos ellos no directamente participando en el manejo de esos pacientes. Esta información fue organizada y analizada de acuerdo a la metodología cualitativa propuesta en la Teoría Fundamentada (Grounded Theory), a través de la cual se generan en forma inductiva categorías de datos obtenidos empíricamente mediante cuestionarios/entrevistas de los participantes e intentar, de esta manera, la integración y uso coherente de esa información⁵. Un importante aspecto de la metodología usada fue la selección de pacientes que representaran una máxima diversidad demográfica (edad, sexo), socioeconómica (educación) y clínica (modalidad de revascularización) y limitar el número de sujetos reclutados cuando se llega al punto de saturación informativa de los ya entrevistados. El estudio destaca una serie de factores individuales, familiares, laborales, comunitarios/ambientales, relacionados con los proveedores de salud que pueden actuar facilitando o dificultando la adopción de estilos de vida favorables. Algunos han sido ya mencionados anteriormente por otros: entre los factores facilitadores, una actitud optimista, alto nivel de educación, apoyo familiar, retorno al trabajo, buena relación médico-paciente.

Aspectos menos conocidos que aporta este estudio son el apoyo emocional que perciben los pacientes al participar en actividades de grupo y en lograr la adopción de conductas favorables (por ejemplo, dejar de fumar, empezar a caminar diariamente, bajar de peso), lo que ha sido destacado en las primeras publicaciones de Chile y EEUU que describieron a la rehabilitación cardíaca como herramienta importante en la prevención secundaria después de un infarto del miocardio⁶⁻⁷. Algunos pacientes (especialmente jóvenes) mencio-

naron un aspecto negativo del retorno al trabajo, importante de considerar: las responsabilidades económicas en el grupo familiar y la carga laboral y stress emocional consiguientes pueden constituir una barrera en la adopción de conductas y hábitos favorables, como, por ejemplo, poder dedicar tiempo suficiente a una actividad física regular.

Otro aspecto importante de este trabajo fue la identificación de una actitud escéptica por parte de los médicos acerca de la efectividad de lograr cambios en estilos de vida desfavorables en sus pacientes, percepción en parte apoyada por sus propias experiencias personales. Esta percepción de los médicos contrasta con la sobrevaloración que ellos tienen de la efectividad de los tratamientos farmacológicos e intervencionales en el manejo de la enfermedad coronaria, en parte producto de una formación como especialistas a menudo sesgada hacia lo tecnológico en desmedro de los aspectos preventivos y en los métodos de interacción y comunicación eficaz con los pacientes.

Un aporte mayor de este trabajo fue identificar falencias importantes en el apoyo de pacientes después de un infarto del miocardio. Una de ellas es la falta de acceso garantizado a programas de rehabilitación cardíaca (ninguno de los pacientes incluidos en este estudio la recibió), problema que no es exclusivo de Chile sino que afecta incluso a países de alto desarrollo económico⁸.

El tema de fondo en la adopción de conductas favorables después de un infarto del miocardio es la educación y motivación del paciente, tarea que es responsabilidad primaria del médico y otros proveedores de salud asociados en su manejo, pero que también puede implementarse en el formato de la mayoría de los programas de rehabilitación cardíaca mediante el trabajo individual y colectivo de grupo.

Futuras investigaciones utilizando una metodología similar a la de este estudio en la evaluación de las barreras y facilitadores de la prevención cardiovascular a nivel de la atención primaria podrían constituir un nuevo desafío en este importante tema aún no resuelto.



Referencias

1. BAMBS CE, SGOMBICH MX, LEIVA LE, BARAONA FE, MARGOZZINI PA, PIZARRO CA, et al. Facilitators and barriers to the adoption of healthy lifestyles after first myocardial infarction in Chile: A qualitative study. *Rev Chil Cardiol* 2015;34:163-174.
2. FORD ES, AJANI UA, CROFT JB, CRITCHLEY JA, LABARTHE DR, KOTTLE TA, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356: 2388-98.
3. GUARDA E, ACEVEDO M, LIRA MT, CHAMORRO G, CORBALÁN R. Prevalence of cardiovascular risk factors among patients suffering vascular events on admission and one year later. *Rev Méd Chile* 2005;133 :1147-52.
4. CHOW CK, JOLLY S, RAO-MELACINI P, FOX KA, ANAND SS, YUSUF S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-8.
5. MURDAUGH CL. The use of grounded theory methodology to study the process of life-style change. *Journal of Cardiovascular Nursing* 1989, Aspen Publishers, Inc.
6. ROMERO T. Cardiac rehabilitation as a first step in the secondary prevention of coronary heart disease. *Rev Méd Chile* 2000;128:923-34.
7. ADES PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;345: 892- 902
8. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115: 2675- 2682.



Casos clínico

Reporte de dos casos clínicos de melanoma con metástasis cardíacas ("Dos caras de una misma moneda")

Ignacio Cabrera¹, Pamela Rojo,² Iván Palma², Bárbara Clericus³, Ernesto Larrain², Rafael Selman³.

1 Residente de Cardiología, Universidad de los Andes.

2 Departamento Cardiología, Clínica Dávila, Santiago de Chile.

3 Servicio de Cardiología, Clínica Tabancura.

Recibido 4 de marzo 2016 / Aceptado 3 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 52-55

Melanoma with cardiac metastasis: report of two cases

A 39 year old man presented with signs of an ischemic infarct in the territory of the medial cerebral artery. A large mobile mass was present in the left atrium and a biopsy showed tissue heavily infiltrated with fat and resection was not possible. A small lesion located at the dorsum allowed a histologic confirmation of a melanoma. The patient died 4 months after surgery. The second patient,

a 34 year old woman being treated with chemotherapy for an ovarian melanoma was found to have a right atrial mass. After successful resection of the mass a metastasis of the original melanoma was confirmed and the patient remains in good condition at mid term follow up.

Keywords: melanoma, metastasis, heart.

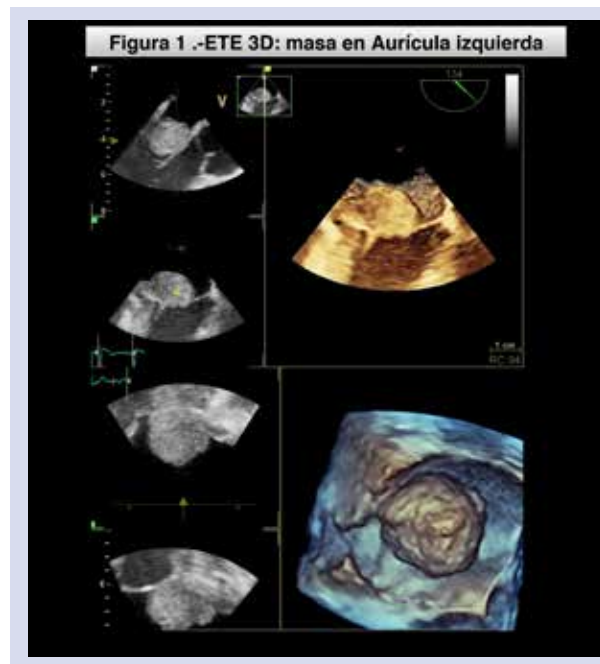
Correspondencia:

Dr. Ignacio Cabrera-Samith
cabrerasamith@gmail.com



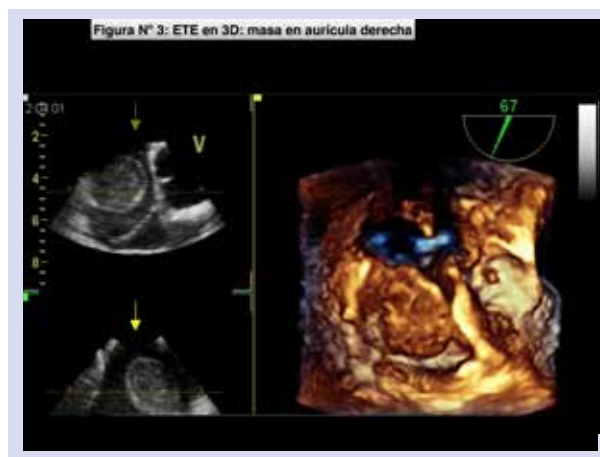
CASO 1:

Hombre de 39 años, con antecedentes de tabaquismo de 10 paquetes-año por 20 años. Asintomático cardiovascular. Debuta con brusco y transitorio episodio de bradilalia y parestias de hemicuerpo izquierdo, seguido de paresia de extremidades inferiores, por lo cual sufre caída de nivel. Consulta en servicio de urgencia donde es evaluado por neurólogo, quien solicita exámenes generales de laboratorio que se informan normales y RNM Cerebral que muestra focos isquémicos agudos, en el territorio superficial de la arteria cerebral media (ACM) derecha, sin evidencia de transformación hemorrágica y pequeños y múltiples focos hipointensos, en secuencias de susceptibilidad magnética en sustancia blanca frontal izquierda. Ingresa a unidad de intermedio neurológico con diagnóstico de Accidente cerebrovascular isquémico agudo de ACM derecha, iniciándose medidas de neuroprotección. El AngioTAC de cuello no muestra estenosis significativas y el ecocardiograma transesofágico muestra una gran masa móvil en la aurícula izquierda, de 18x10 mm, con pedículo de base grande, evidencias de infiltración del anillo y leve derrame pericárdico (Figura 1). Es derivado directamente a cardiocirugía para resección de probable mixoma. En pabellón se describe intensa infiltración pericárdica y miocárdica de aspecto melanótico (Figura 2). Una biopsia rápida descarta mixoma y sugiere melanoma con alto grado de malignidad. Considerando la intensa infiltración de anillo mitral y aurícula izquierda se descarta posibilidad de resección. Posteriormente es evaluado por oncología y se detecta una pequeña lesión pigmentada en el dorso de 5 x 8mm, cuya biopsia confirma melanoma con estudio de Mutación BRAF (-). Evoluciona sin incidentes. En estudio PET se confirman múltiples adenopatías mediastínicas y lesiones secundarias en pulmón y cerebro. Se deriva a cuidados paliativos y se considera fuera del alcance terapéutico; fallece a los 4 meses.



CASO 2

Mujer de 34 años que, durante el puerperio de su primera hija, presenta tumoración vaginal. Es intervenida y la biopsia informa un melanoma amelanocítico. Es tratada con quimioterapia y 6 meses después se pesquiza un tumor ovárico, por lo que nuevamente es operada y la histología concluye metástasis de melanoma. Continúa con esquema agresivo de quimioterapia y en control de scanner se detecta una masa de aurícula derecha. Un ecocardiograma transesofágico confirma una gran masa móvil en aurícula derecha, de aspecto globuloso y heterogéneo (Figura 3). Para completar etapificación se realiza RNM que muestra una masa sólida, sésil, vascularizada, implantada en la pared lateral e inferior de la aurícula derecha que, como primera opción, corresponde a





implante secundario de primario conocido, sin compromiso extramural. Finalmente es sometida a extirpación del tumor de aurícula derecha (Figura 4) comprobándose, por biopsia, un melanoma amelanocítico que se considera una nueva metástasis del mismo primario. Es sometida a quimioterapia de rescate y el último control de eco no muestra reaparición de tumor cardíaco

Discusión:

La incidencia de tumores cardíacos secundarios es de 0,24-6,45% en estudio de autopsias (siendo 20 a 40 veces más frecuente que los tumores malignos primarios) y se puede encontrar hasta en un 12% de necropsias de fallecidos por algún tipo de cáncer.¹⁻²

El melanoma diseminado es el tumor que más produce metástasis cardíacas, con incidencia de hasta 60% (3-5); sin embargo, por la baja incidencia del melanoma, el 75% de las metástasis a corazón provienen de tumores de pulmón, mama y otros de origen hematológico (linfoma, leucemia).⁸⁻⁹ El término “corazón melanótico” fue acuñado por William Norris, en 1850, a propósito de la publicación del primer

caso de melanoma con metástasis cardíacas. Considerando que solo un 16% de los pacientes con melanoma presentan síntomas⁶, el diagnóstico pre mortem era infrecuente; esta situación ha ido cambiando por la mayor utilización de multiimágenes en la evaluación y seguimiento de los pacientes oncológicos. Habitualmente, los tumores cardíacos primarios se localizan sobre todo en el endocardio, luego en el miocardio y el pericardio, mientras que los tumores secundarios o metastásicos suelen distribuirse de forma inversa, primero en el miocardio con incidencia de 42%, luego en el epicardio (33%), pericardio (19%) y endocardio (6%)⁴. El compromiso cardíaco del melanoma es más frecuente que afecte el pericardio visceral y más raramente el interior de las cavidades¹³⁻¹⁴. Las cavidades cardíacas derechas son las que, principalmente, se comprometen.

Como ya se ha comentado, la presentación clínica es poco clara y específica, dificultando el diagnóstico premortem¹⁰. Los hallazgos más frecuente son debilidad, fatiga, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, síndrome de vena cava superior, obstrucción del tracto de entrada y salida del ventrículo derecho y accidente isquémico transitorio⁶⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹².

En el caso 1 el paciente fue diagnosticado tardíamente y por estudio de una probable enfermedad cerebrovascular, se detecta el tumor en la aurícula izquierda, lo que es inhabitual en el caso de los melanomas. Por otro lado se comprobó, solo en pabellón, la severa infiltración cardíaca que imposibilitó su extirpación. El segundo caso correspondía a un tumor con primario conocido y con historia previa de metástasis, por lo que corresponde a progresión de la enfermedad y su ubicación en la aurícula derecha es más concordante con estadística mundiales. Los melanomas malignos metastásicos generalmente son refractarios a la quimioterapia y tienen un pronóstico ominoso a corto plazo, especialmente si existe compromiso cardíaco.⁷



Referencias

- 1- BURKE A, VIRMANI R. Tumors of the heart and great vessels. Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1996;111-9.
- 2- EKMEKTZOGLU KA, SAMELIS GF, XANTHOS T. Heart and tumors: location, metastasis, clinical manifestations, diagnostic approaches and therapeutic considerations. Journal of Cardiovascular Medicine. 2008;9:769-77.
- 3- BURKE A, JEUDY JR-J, VIRMANI R. Cardiac tumors: an update. Heart. 2008; 94: 117-23.
- 4- BUTANY J, NAIR V, NASEEMUDDIN A, NAIR GM, CATTON C, YAU T. Cardiac tumours: diagnosis and management. The Lancet Oncology. 2005; 6:219-28.
- 5- KLATT EC, HEITZ DR. Cardiac metastases. Cancer 1990;65:1456-59.
- 6- GLANCY DL, ROBERTS WC. The heart in malignant melanoma: a study of 70 autopsy cases. Am J Cardiol 1968;21:555-71.
- 7- GUANGZHI QU, JUDITH SK, JAMES BS. Metastatic melanoma presenting as cardiac mass and hemobilia. Am J Med Sci 2003;325:157-59.
- 8.- Clinical Echocardiography Otto, 4° Ed, 2009
- 9- WALLER BF, GOTTDIENER JS, VIRMANI R, ROBERTS WC. The “charcoal heart”: melanoma to the core. Chest 1980;77:671-76.
- 10- MALOUF JF, THOMPSON RC, MAPLES WJ, WOLFE JT. Diagnosis of right atrial metastatic melanoma by transesophageal echocardiographic-guided transvenous biopsy. Mayo Clin Proc 1996;71:1167-70.
- 11 -MATTURRI L, NAPPO A, VARESI C, ROSSI L. Cardiac metastasis of malignant melanoma. Pathologica 1993;85:97-102.
- 12- SHELDON R, ISAAC D. Metastatic melanoma to the heart presenting with ventricular tachycardia. Chest 1991;99:1296-98.
- 13- GIBBS P, CEBON SJ, CALAFIORE P, ROBINSON AW. Cardiac metastases from malignant melanoma. Cancer 1999;85:78-84.
- 14- SAVOIA P, FIERRO TM, ZACCAGNA A, BERNENGO GM. Metastatic melanoma of the heart. J Surg Oncol 2000;75:203-07.



Beneficios del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar: Revisión bibliográfica

Carolina Bascuñán¹, Jorge Cancino²

1. Kinesióloga, Magister de Fisiología Clínica del ejercicio. Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

2. Médico. Facultad de Medicina. Escuela de Kinesiología, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

Revisión para optar a grado de magister en fisiología clínica del ejercicio Año 2015

Recibido 6 de enero 2016 / Aceptado 19 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 56-64

La Hipertensión Pulmonar (HTP) es un desorden progresivo caracterizado por el incremento de la presión en arterias pulmonares¹. Se caracteriza por cambios en la mayoría de las arterias pulmonares distales, lo que provoca un aumento de la resistencia vascular pulmonar, aumenta la presión y restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar²⁻³. El aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, con hipertrofia y dilatación ventricular².

La HTP produce manifestaciones como disnea, mareo, edema de extremidades inferiores y dolor torácico, lo que interfiere mucho en la realización de actividades de la vida diaria y deterioro de la calidad de vida¹.

El ejercicio no se ha utilizado como terapia habitual en HTP debido a la percepción del riesgo de muerte súbita

cardíaca y la posibilidad teórica de que el ejercicio podría conducir a un empeoramiento de la hemodinámica vascular pulmonar y deterioro de la función cardíaca derecha. Algunos estudios sobre la práctica de ejercicio supervisado⁴ y en domicilio⁵ indican que es más segura la realización de manera supervisada y monitorizada por el alto riesgo de eventos adversos graves en estos pacientes. En esta revisión se analiza la evidencia acerca de los beneficios del ejercicio en mejorar la distancia recorrida en el Test de Marcha de 6 minutos, el incremento del consumo de oxígeno y la mejoría de la calidad de vida en pacientes con HTP.

Palabras claves: hipertensión pulmonar, entrenamiento físico, test de marcha de 6 minutos, rehabilitación.



Benefits of exercise in patients with Pulmonary Artery Hypertension: a review

Pulmonary Artery Hypertension (PAH) is a progressive disorder characterized by an increased pressure in the main pulmonary arteries related to changes in the distal pulmonary arterial vasculature leading to an increased pulmonary vascular resistance¹⁻³. A pressure overload of the right ventricle, dilation and hypertrophy follow.¹⁻³ Fainting, leg edema and chest pain greatly interfere with daily activities and quality of life. Exercise has not routinely been used in these patients for concerns about a deterioration of pulmo-

nary artery hemodynamics and right ventricular function. In some studies exercise has been reported to be safer in a supervised situation at home. Herein, we analyzed available evidence of the benefits of exercise through the increase in distance during a 6 min walk test, increment in oxygen consumption and improvement in quality of life in patients with PAH.

Keywords: Pulmonary hypertension, Exercise training, Six-minute walk test rehabilitation.



Introducción

La Hipertensión Pulmonar (HTP) se asocia a una serie de patologías que generan un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar y por ende, un incremento de la presión en arterias pulmonares¹. La presión intravascular restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar²⁻³ y el aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, hipertrofia y dilatación ventricular²⁻⁴. Esto incide en la sobrevivencia de estos pacientes, llegándose a estimar una sobrevida entre el 60 y 70% tres años después de realizado el diagnóstico⁶.

Esta patología tiene múltiples etiologías y puede ser idiopática o bien asociada a otras condiciones como las enfermedades autoinmunes, o ser de origen trombotico⁶. El diagnóstico debe realizarse por cateterización del corazón derecho y está determinado por una presión media de la arteria pulmonar superior a los 25 mmHg. La respuesta fisiológica de la vasculatura pulmonar al realizar ejercicio es diferente de lo normal en los individuos con HTP que, generalmente, muestran una capacidad de ejercicio reducida⁷. Se cree que la limitación en la realización de actividad física de estos pacientes es debida a una hipoperfusión relativa de las áreas bien ventiladas del pulmón, un umbral aeróbico e hipoxemia generando disnea y fatiga a bajas cargas de ejercicio⁸. La debilidad del cuádriceps juega un rol fundamental e independiente a indicadores cardiacos de limitación en pacientes con HTP⁹.

La HTP produce manifestaciones como disnea, mareo, edema de extremidades inferiores y dolor torácico, lo que interfiere mucho con la realización de actividades de la vida diaria y lleva a deterioro de la calidad de vida¹. La limitación en la realización de actividad física de estos pacientes se cree debida a una hipoperfusión relativa de las áreas bien ventiladas del pulmón, un umbral aeróbico bajo y a hipoxemia⁸. Por otra parte, la debilidad del cuádriceps juega un rol fundamental e independiente a indicadores cardiacos de limitación periférica en pacientes con HTP⁹.

El ejercicio físico ha demostrado eficacia en personas con otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares¹⁰⁻¹³. Sin embargo, la práctica de ejercicio no se ha utilizado como terapia habitual en HTP debido a la percepción del riesgo de muerte súbita cardiaca y la posibilidad teórica de que el ejercicio pudiese conducir a un empeoramiento de la hemodinámica vascular pulmonar y deterioro de la función cardíaca derecha. Ahora, con los avances en el tratamiento farmacológico y el aumento de la seguridad y los buenos resultados con la práctica de ejercicio en esta población se ha inclinado la balanza hacia los beneficios versus los riesgos¹.

Las pruebas de esfuerzo pueden cuantificar indirectamente la disnea y la fatiga, dos de los síntomas más comunes de los

pacientes con HTP. El aumento en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos, la mejoría de la calidad de vida y el aumento del VO₂ peak desde el inicio hasta el final de un programa de ejercicio podrían llevar a una mejoría sintomática e incluso una disminución de la mortalidad¹⁴.

Actualmente, se siguen publicando algunos estudios sobre la práctica de ejercicio supervisado⁴ y en domicilio⁵, y es conveniente discutir la evidencia disponible acerca del ejercicio como herramienta terapéutica en pacientes con HTP. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir los efectos benéficos del ejercicio en pacientes con HTP.

El ejercicio como terapia no farmacológica para HTP

La Hipertensión Pulmonar (HTP) se caracteriza por un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar, sobrecarga ventricular derecha y eventual muerte¹⁵. Las intervenciones farmacológica en HTP incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina y prostaciclina¹⁶. Las combinaciones de estos agentes se usan para disminuir la resistencia vascular pulmonar, disminuir la presión arterial pulmonar y aumentar la tolerancia al ejercicio y lograr alivio sintomático¹⁷. Aunque estas intervenciones logran mejorías hemodinámicas en la HTP la remodelación de los vasos y, consiguiente progresión de la enfermedad, habitualmente continúa disminuyendo la capacidad de ejercicio y la calidad de vida¹⁸.

Puede parecer contradictorio pero, varios estudios han demostrado una mayor correlación entre la tolerancia al ejercicio y deterioro periférico secundario, que correlación con alteraciones hemodinámicas en pacientes con HTP¹⁹. Esto es porque los cambios que se producen en la periferia como consecuencia de los efectos sistémicos de la insuficiencia cardíaca a menudo se convierten en los factores que limitan el ejercicio, más que la disfunción del órgano que inició el síndrome²⁰.

Inicialmente, se pensaba que el incremento de la actividad física podía ser perjudicial para estos pacientes y que podía en realidad aumentar las presiones de arterias pulmonares y acelerar el proceso proliferativo²¹. Actualmente, se ha observado mediante resonancia magnética un aumento significativo en la velocidad peak del flujo sanguíneo ($p = 0,012$) y de la perfusión pulmonar ($p = 0,017$) en el sujetos entrenados durante 3 semanas mientras el grupo control se mantuvo sin cambios significativos²². En una reciente revisión sistemática y metanálisis de los artículos existentes de ejercicio en pacientes con HTP, se objetivó una reducción de la presión sistólica de arterias pulmonares en 3,7 mmHg, estadísticamente significativo²³.

En relación a la reducción de frecuencia cardíaca en repo-



so, la presión arterial pulmonar sistólica y la presión arterial sistémica diastólica, Grunig y cols²⁴ observaron una mejoría significativa en esas variables además de la mejoría de la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos y consumo peak de oxígeno. Paralelamente, la tasa de supervivencia a 1 y 2 años fueron 100% y 95%, respectivamente.

En un estudio prospectivo que incluyó 183 pacientes con HTP por distintas causas, hubo una baja tasa de eventos adversos graves en los sujetos entrenados y se observó una mejoría significativa en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos, aumento del consumo de oxígeno peak (VO₂ peak) y mejoría de la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36²⁵.

Los eventos adversos considerados graves son el síncope y el síncope durante o después del ejercicio. Además, la aparición de arritmias puede determinar la suspensión del ejercicio por lo que se sugiere mantener monitoreo mediante telemetría en los grupos de entrenamiento. A pesar de esto, la incidencia de eventos adversos graves es de alrededor de un 4% en programas supervisados²⁵ y aumenta significativamente en programas domiciliarios de entrenamiento, lo que sugiere que el ejercicio en estos pacientes de alto riesgo, debe realizarse de manera supervisada en un centro hospitalario especializado.

Los pacientes con HTP entrenados mediante ejercicio aeróbico y fortalecimiento muscular, en el contexto de una terapia médica optimizada, han demostrado un aumento de la capacidad aeróbica en el Test de Marcha 6 minutos y mejoría en cuestionarios de calidad de vida⁵. Un programa estándar de entrenamiento aeróbico continuo o interválico de bajas cargas ha mostrado ser una terapia segura y eficaz en pacientes con HTP, o al menos, no parece empeorar el cuadro⁵⁻²⁴⁻²⁶. En la mayoría de los estudios la carga del entrenamiento aeróbico se determina al 60-80% de la frecuencia cardiaca máxima alcanzada en un Test Cardiopulmonar previo, sin superar en la mayoría de los casos los 120 lat/min²⁷⁻⁶⁻⁵⁻²⁴. Además, el programa estándar, adiciona entrenamiento muscular mediante ejercicio resistido con bajas cargas por 5 veces a la semana²⁵.

El ejercicio de fortalecimiento muscular o ejercicio resistido ha demostrado un efecto positivo contrarrestando los efectos deletéreos de la atrofia muscular inducido por la inactividad²⁸. El ejercicio resistido tiene una carga ventilatoria relativamente baja²⁹ y puede restringir la aparición de efectos adversos en este tipo de pacientes como las arritmias inducidas por ejercicio físico. Se ha demostrado efectos favorables en la fuerza de cuádriceps posiblemente a través de influir en el balance anabólico-catabólico, principalmente, mediante la regulación de la miostatina³⁰. El entrenamiento muscular

también ha mostrado un incremento de la capilarización del cuádriceps de hasta un 30% por célula muscular, asociado a una mejora en la morfología y fuerza de este músculo³¹.

Según el tipo de contracción que se genere a nivel muscular, éstas pueden ser concéntricas o excéntricas, que se puede expresar también como “contracción de acortamiento y de alargamiento muscular”, respectivamente. El ejercicio excéntrico ha sido usado con mayor frecuencia en pacientes con intolerancia al ejercicio ya que genera menor estrés tanto cardiorrespiratorio y metabólico³². Es generalmente aceptado que los protocolos que utilizan entrenamiento muscular excéntrico generan ganancias mayores en cuanto a masa muscular, fuerza y adaptaciones neurológicas en pacientes añosos, con cardiopatías y enfermedades crónicas³³. Sin embargo, aún no se han publicado estudios en población con HTP que utilicen predominantemente ejercicio excéntrico como parte del tratamiento.

Importancia de la capacidad funcional en HTP

La distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos es un indicador de la capacidad funcional y predictor de morbimortalidad para muchas patologías, incluyendo la HTP. En la práctica actual la distancia recorrida en este test es lo más utilizado como criterio para evaluar capacidad funcional y el beneficio de las terapias farmacológicas y tipos de entrenamiento en pacientes con HTP¹.

En una revisión sistemática y metanálisis de estudios controlados de Buys y cols¹, se pudo objetivar una mejoría significativa de la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos posterior a ejercicio combinado (aeróbico y resistido) de 72,2 m en promedio, mayor que en un metanálisis previo que mostró 62,2 m de mejoría³⁴. La duración del entrenamiento fue de 12 semanas (entre 3 -15 semanas), con una duración media de 46 minutos por sesión (rango de 30 -60 minutos) e intensidad entre 60 – 80% de la frecuencia cardiaca máxima teórica¹.

En un estudio prospectivo que incluyó 183 pacientes de Grunig y cols²⁵, la mejoría en el Test de marcha de 6 min después de 3 semanas de entrenamiento supervisado intrahospitalario fue 68 ± 46 m y a las 12 semanas, de continuación en domicilio, fue 78 ± 49,5 m. La mejoría es esta variable fue similar en pacientes con HTP de distinta etiología.

La Rehabilitación ambulatoria en centros especializados también ha mostrado incremento en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos. Fox y cols⁴ mostraron en un ensayo clínico la mejoría de 32 m posterior a 24 sesiones de entrenamiento combinado, mientras su grupo control disminuyó esta variable en 26 mt. Chan y cols²⁶ utilizaron la caminata en treadmill al 70-80% de la FC de reserva como



forma de ejercicio y obtuvieron, después de 10 semanas, una mejoría de la distancia recorrida en 6 minutos de 56 ± 45 m, estadísticamente significativa.

La distancia mínima significativa para pacientes con HTP, estudiado por Mathai y cols, fue de 33 m³⁵. Se ha propuesto un cambio de más de 50 metros como significativo de un cambio clínicamente valioso en la mayoría de estados de la enfermedad³⁶.

Hasta el año 2012 las mejorías en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos asociada al tratamiento médico no se relacionaban con un mejor pronóstico a largo plazo³⁷. Sin embargo, se sabe que una distancia recorrida en el Test

de marcha de 6 minutos de menos de 330 m se relaciona con una mayor mortalidad en HTP³⁸. Adicional a esto, Golpe y cols³⁹ informaron en sus resultados que una distancia recorrida menor de 400 m es predictivo de un pronóstico significativamente peor, considerando mayor riesgo de hospitalización y muerte. Se prevé que el aumento promedio de 72 m observado en la revisión sistemática y metanálisis de Buys y cols¹, habrá logrado que los pacientes más débiles alcancen distancias superiores 400 m que puede llevar a un pronóstico más favorable.

El Test Cardiopulmonar es el método más preciso para evaluar los cambios asociados con la práctica de ejercicio⁴⁰. A

Tabla 1.- Las Características y principales resultados de ensayos clínicos randomizados sobre el efecto del ejercicio en pacientes con HAP

Autor y año	Tipo de ejercicio	Intensidad	Duración	Resultados
Grunig (25)	Ejercicio aeróbico interválico en cicloergómetro 7 veces/semana, caminata, ejercicios con mancuernas y entrenamiento respiratorio.	Cicloergómetro a 10 – 60 Watts, mancuernas 500-1000 gr. y ej aeróbico continuo al 60% - 80% de VO2 peak.	3 semanas en hospital y 15 semanas en casa.	Mejoría significativa en Test de marcha ($78 \pm 49,5$ m), VO2 peak, pulso de O2, carga alcanzada en Watts y calidad de vida Cuestionario SF-36.
Mereles (5)	Ejercicio interválico en bicicleta 7 veces/semana, 60 minutos de caminata, 30 minutos de ejercicio resistido y 30 minutos de entrenamiento respiratorios 5 veces/semana.	Aeróbico continuo al 60% - 80% de VO2 peak e interválico a baja carga.	3 semanas en hospital y 12 semanas en casa.	Mejoría significativa en Test de marcha (96 ± 61 m), carga alcanzada en Watts y calidad de vida Cuestionario SF-36.
Chan (26)	Ejercicio aeróbico en caminadora 30-45 minutos por sesión, 2-3 veces/semana.	70-80% de la FC de reserva de cada paciente.	10 semanas.	Mejoría significativa en Test de marcha (56 ± 45 m), tiempo de ejercicio, carga alcanzada en Watts y calidad de vida Cuestionario SF-36.
Fox(4)	2 veces/semana de ejercicio interválico en caminadora, bicicleta y escaladora las primeras 6 semanas y ejercicio aeróbico continuo sumado a ejercicio resistido las otras 6 semanas.	60% - 80% de VO2 peak.	12 semanas.	Mejoría significativa en Test de marcha (32 ± 11 m), carga alcanzada en Watts y VO2 peak.
Weinstein (6)	3 veces/semana de caminata en treadmill por 30-45 minutos por sesión.	70% - 80% de VO2 peak.	12 semanas.	Mejoría significativa en Test de marcha (53 ± 44 m), tiempo de ejercicio y carga alcanzada en Watts.



pesar de que se utiliza con menos frecuencia por su costo y complejidad, el Test Cardiopulmonar es considerado como la medida Gold Standard de la capacidad aeróbica en pacientes con HTP⁴¹. La medición se realiza mediante ejercicio incremental, sin embargo, el deterioro funcional de los pacientes con HTP no permite alcanzar el VO₂ máx según la norma 7, por lo que se analiza el VO₂ peak alcanzado como resultado final.

El VO₂ peak se puede relativizar y transformar en unidad de MET (equivalente metabólico, es igual a 3,5 mlO₂/Kg/min). La relevancia clínica de este valor radica en que por cada MET de ejercicio alcanzado superior a 4 METS, hay una reducción 12-20% en la mortalidad por causa cardiovascular⁴².

En un ensayo clínico Fox y cols 4 objetivaron, en pacientes con HAP, una mejoría de 1,1 mlO₂/Kg/min de VO₂ peak posterior a 24 sesiones de entrenamiento en tanto que en el grupo control disminuyó en 0,5 mlO₂/Kg/min. Se hace evidente que esta variable puede ser menos sensible a los cambios que el Test de marcha de 6 minutos. En el estudio prospectivo de Grunig y cols²⁵ también se observó una mejoría de 1,4 mlO₂/Kg/min después de 3 semanas de entrenamiento. Chan y cols 26 obtuvieron una mejoría significativa en el tiempo de tolerancia al esfuerzo y carga alcanzada en el Test Cardiopulmonar, sin embargo, la mejoría de 1,5 mlO₂/Kg/min de VO₂ peak posterior a 10 semanas de entrenamiento en treadmill no tuvo significancia estadística.

En la revisión sistemática y metanálisis de Buys y cols¹, los 3 estudios incluidos que analizaban diferencias del VO₂ peak pre y post entrenamiento, mostraron una mejoría significativa del VO₂ peak alcanzado posterior al entrenamiento físico (2,6 mlO₂/Kg/min, p=0,02). Este resultado también está en consonancia con varios otros pequeños estudios no controlados⁴³ y añade más evidencia para apoyar la práctica de ejercicio para aumentar VO₂ peak en esta población.

Previo al metanálisis de Buys y cols, se publicó una revisión sistemática y metanálisis de Yuan y cols³⁴ donde el incremento significativo del VO₂ peak después de 3 semanas de entrenamiento fue 1,3 mlO₂/Kg/min y posterior a 10, 12 o 15 semanas, de 1,7 mlO₂/Kg/min. Con todo, la mejoría del test de marcha de 6min ha sido un resultado más consistente que el aumento del VO₂ peak.¹

Implicancias del ejercicio sobre la calidad de vida

Los pacientes con HTP experimentan con frecuencia una calidad de vida empobrecida y limitaciones importantes en su habilidad de realizar ejercicio²⁶. Un reciente estudio de Talwar y cols⁴⁵ demostró que la disminución de la calidad de

vida se correlaciona con mayor disnea percibida y depresión subyacente evaluados mediante cuestionarios. Es conocido que la reducida capacidad de ejercicio en sujetos con HTP se asocia con trastornos de depresión y ansiedad como lo demuestra el año 2004 Lowe y cols⁴⁶. Asociado a la mejoría física, hay evidencia que sustenta la mejoría en aspectos psicológicos. En un estudio realizado por Chan y cols²⁶ se determinó como resultado secundario el efecto significativo de una rutina de caminata intensa en treadmill, entre 30-45 minutos por sesión durante 10 semanas, sobre la calidad de vida medido con cuestionario SF-36. En este estudio se evidenció un cambio significativo en 6 de los 8 dominios que considera el cuestionario SF-36.

Un estudio de origen chino evaluó el efecto de técnicas de relajación sobre la ansiedad, depresión y calidad de vida de los pacientes con HTP. Ciento treinta pacientes fueron asignados aleatoriamente hacia un grupo control y otro de intervención con técnicas de relajación. Después de 12 semanas, el grupo de intervención mostró una mejoría significativa en la ansiedad, la depresión, la calidad de vida en general (p <0,05), pero no en el componente físico o la distancia recorrida en 6 minutos⁴⁷.

En la revisión sistemática y metanálisis de Yuan y cols³⁴ que incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales hasta octubre del 2014, se analizó la calidad de vida como uno de los resultados secundarios. Al comparar con el valor inicial, después de 15 semanas de entrenamiento, el puntaje total de la calidad de vida del cuestionario SF-36 mejoró en promedio 6,6 puntos en 4 estudios observacionales (p=0,0001) donde el funcionamiento físico mejoró en promedio 10,4 puntos, el rol físico en promedio 12,1 puntos y el funcionamiento social en promedio 11,6 puntos, así como rol emocional mejoró en promedio 14,3 puntos. Para todos los subanálisis hubo significancia estadística (p < 0,05). No hubo cambios en el dolor corporal, percepción de salud general, vitalidad y salud mental en estos estudios. Esto último puede deberse a un entrenamiento de corta duración; además, no hubo ensayos clínicos controlados.

La calidad de vida está, sólo en parte, afectada por la condición física, y se cree que muchos otros factores desconocidos influyen en la percepción de salud del paciente³⁴. El efecto de la práctica de ejercicio en la calidad de vida de estos pacientes necesita más investigación.

Conclusión

La terapia farmacológica para la HTP ha mejorado el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, los pacientes continúan experimentando síntomas significativos al esfuerzo acompañado de una capacidad funcional reducida y dismi-



nución de la calidad de vida.

Los médicos deben conocer los efectos positivos del entrenamiento físico, intervención no farmacológica que mejora la calidad de los pacientes con HTP. La evidencia apoya los beneficios y la seguridad de la práctica de ejercicio en pacientes con HTP. El ejercicio, indudablemente mejora la capacidad funcional, reduciendo la intolerancia al esfuerzo e influye sobre aspectos psicológicos como la depresión y ansiedad. Por ser una población de alto riesgo de eventos adversos graves durante el ejercicio, el entrenamiento debe realizarse bajo supervisión de profesionales expertos en ejercicio, con mo-

nitoreo de arritmias y registro de la respuesta presora durante y después de la realización de la terapia.

A pesar de que una alta dosis de ejercicio aeróbico determina buenos resultados en capacidad funcional y calidad de vida, su combinación con ejercicio resistido y entrenamiento muscular respiratorio no está bien definido en los estudios expuestos. Se sugieren estudios que incorporen mayor tiempo de entrenamiento muscular periférico y cargas adaptadas a cada sujeto para corregir el deterioro muscular causado por la hipoperfusión muscular que produce la Hipertensión Pulmonar.

Referencias

1. BUYS R, AVILA A, CORNELISSEN VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 40.
2. GALIÉ N, HOEPER MM, HUMBERT M, TORBICKI A, VACHIERY J-L, 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 (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Internat. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493–537.
3. DESAI SA, CHANNICK RN. Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008; 28: 12–6.
4. FOX BD, KASSIRER M, WEISS I, RAVIV Y, PELED N, SHITRIT D, et al. Ambulatory Rehabilitation Improves Exercise Capacity in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Card Fail.* 2011;17196–200.
5. MERELES D, EHLKEN N, KREUSCHER S, GHOFRANI S, HOEPER MM, HALANK M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 3;114:1482–9.
6. WEINSTEIN AA, CHIN LMK, KEYSER RE, KENNEDY M, NATHAN SD, WOOLSTENHULME JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2013;107:778–84.
7. ARENA R, LAVIE CJ, MILANI R V, MYERS J, GUAZZI M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:159–73.
8. DILLER G-P, GATZOULIS MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:1039–50.
9. BREDA AP, PEREIRA DE ALBUQUERQUE AL, Jardim C, Morinaga LK, Suesada MM, Fernandes CJC, et al. Skeletal muscle abnormalities in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2014;9:e114101.
10. TAYLOR RS, SAGAR VA, DAVIES EJ, BRISCOE S, COATS AJS, DALAL H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;4:CD003331.
11. LANGER D, HENDRIKS E, BURTIN C, PROBST V, VANDER SCHANS C, PATERSON W, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil.* 2009;23:445–62.
12. VANHEES L, RAUCH B, PIEPOLI M, VAN BUUREN F, TAKKEN T, BÖRJESSION M, et al. Importance of charac-



- teristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:1333–56.
13. DUPPEN N, TAKKEN T, HOPMAN MTE, TEN HARKEL ADJ, DULFER K, UTENS EMWJ, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:1779–87.
 14. CHUA R, KEOGH AM, BYTH K, O'LOUGHLIN A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J.* 2006;36:705–10.
 15. SIMONNEAU G, GATZOULIS MA, ADATIA I, CELERMARJER D, DENTON C, GHOFRANI A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34–41.
 16. RUBIN LJ. Pulmonary hypertension: current management and future directions. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:551–5.
 17. PUGH ME, HEMNES AR, ROBBINS IM. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34:841–55.
 18. SAHNI S, CAPOZZI B, IFTIKHAR A, SGOURAS V, OJRZANOWSKI M, TALWAR A. Pulmonary rehabilitation and exercise in pulmonary arterial hypertension: An underutilized intervention. *J Exerc Rehabil.* 2015;11:74–9.
 19. CLARK AL, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1092–102.
 20. RICH S. The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1202–3.
 21. BADESCH DB, ABMAN SH, AHEARN GS, BARST RJ, MCCRORY DC, SIMONNEAU G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:35S – 62S.
 22. LEY S, FINK C, RISSE F, EHLKEN N, FISCHER C, LEY-ZAPOROZHAN J, et al. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol.* 2012;23:324–31.
 23. PANDEYA A, GARG S, KHUNGER M, GARG S, KUMBHANI DJ, CHIN KM, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Hear Fail.* 2015; CIRCHEARTFAILURE.115.002130.
 24. GRÜNIG E, EHLKEN N, GHOFRANI A, STAEHLER G, MEYER FJ, JUENGER J, et al. Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Respiration.* 2011;81:394–401.
 25. GRÜNIG E, LICHTBLAU M, EHLKEN N, GHOFRANI HA, REICHENBERGER F, STAEHLER G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012;40:84–92.
 26. CHAN L, CHIN LMK, KENNEDY M, WOOLSTENHULME JG, NATHAN SD, WEINSTEIN AA, et al. Benefits of Intensive Treadmill Exercise Training on Cardiorespiratory Function and Quality of Life in Patients With Pulmonary Hypertension. *CHEST J.* 2013;143:333.
 27. NAGEL C, PRANGE F, GUTH S, HERB J, EHLKEN N, FISCHER C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 7:e41603.
 28. BAMMAN MM, CLARKE MS, FEEBACK DL, TALMADGE RJ, STEVENS BR, LIEBERMAN SA, et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *J Appl Physiol.* 1998;84:157–63.
 29. PROBST VS, TROOSTERS T, PITTA F, DECRAMER M, GOSSELINK R. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2006;7:1110–8.
 30. TROOSTERS T, PROBST VS, CRUL T, PITTA F, GAYAN-RAMIREZ G, DECRAMER M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1072–7.
 31. DE MAN FS, HANDOKO ML, GROEPENHOFF H, VAN 'T HUL AJ, ABBINK J, KOPPERS RJH, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:669–75.
 32. ROIG M, SHADGAN B, REID WD. Eccentric Exercise in Patients with Chronic Health Conditions: A Systematic Review. *Physiother Canada.* 2008;60:146–60.
 33. DUDLEY GA, TESCH PA, MILLER BJ, BUCHANAN P. Importance of eccentric actions in performance adaptations to resistance training. *Aviat Space Environ Med.* 1991;62:543–50.
 34. YUAN P, YUAN X-T, SUN X-Y, PUDASAINI B, LIU



- J-M, HU Q-H. Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;178:142–6.
35. MATHAI SC, PUHAN MA, LAM D, WISE RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:428–33.
36. RASEKABA T, LEE AL, NAUGHTON MT, WILLIAMS TJ, HOLLAND AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009;39:495–501.
37. SAVARESE G, PAOLILLO S, COSTANZO P, D'AMORE C, CECERE M, LOSCO T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1192–201.
38. MACCHIA A, MARCHIOLI R, MARFISI R, SCARANO M, LEVANTESI G, TAVAZZI L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007;153:1037–47.
39. GOLPE R, CASTRO-AÑÓN O, PÉREZ-DE-LLANO LA, GONZÁLEZ-JUANATEY C, MUÑIZ-FERNÁNDEZ C, TESTA-FERNÁNDEZ A, et al. Prognostic significance of six-minute walk test in non-group 1 pulmonary hypertension. *Heart Lung.* 2014;43:72–6.
40. HANSEN JE, SUN X-G, YASUNOBU Y, GARAFANO RP, GATES G, BARST RJ, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2004;126:816–24.
41. PAOLILLO S, FARINA S, BUSSOTTI M, IORIO A, PERRONEFILARDI P, PIEPOLIL MF, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:960–71.
42. SHARMA S, MERGHANIA, MONT L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J.* 2015;36:1445–53.
43. ZAFRIR B. Exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension: rationale and current data evaluation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013;33:263–73.
44. MARTÍNEZ-QUINTANA E, MIRANDA-CALDERÍN G, UGARTE-LOPETEGUI A, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:44–50.
45. TALWAR A, SAHNI S, KIM EJ, VERMA S, KOHN N. Dyspnea, depression and health related quality of life in pulmonary arterial hypertension patients. *J Exerc Rehabil.* 2015;11:259–65.
46. LÖWE B, GRÄFE K, UFER C, KROENKE K, GRÜNIG E, HERZOG W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med.* 2004;66:831–6.
47. LI Y, WANG R, TANG J, CHEN C, TAN L, WU Z, et al. Progressive muscle relaxation improves anxiety and depression of pulmonary arterial hypertension patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:792895.



Presidente de Uruguay, Dr. Tabaré Vázquez, recibe Premio Ciencia de la Paz en Congreso Interamericano de Cardiología, Chile 2015

El Dr. Tabaré Ramón Vázquez Rosas nació en Montevideo en 1940, fue presidente de República Oriental del Uruguay desde el año 2005 al 2010 y ocupa nuevamente ese cargo desde Marzo del 2015. El Dr. Vázquez fue el cuarto de 5 hijos, de padre obrero, tuvo que trabajar en distintos oficios, tales como aprendiz de carpintero, empleado de almacén y vendedor de diarios desde que egresó de sus estudios secundarios hasta el ingreso en 1963 a la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, en Montevideo, Uruguay. Se graduó en 1969 como médico general y en agosto de 1972 como especialista en oncología y radioterapia, formación que completó con una beca del gobierno de Francia en el Instituto Gustave Roussy de París.

En 1981, asumió la dirección del Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología del Uruguay, un centro dependiente del Ministerio de Salud Pública. Fue profesor adjunto de Oncología en la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y desde 1985 es profesor director del área Radioterapia del Departamento de Oncología de la Universidad de la República. Además, es autor o coautor de más de un centenar de trabajos científicos publicados en revistas uruguayas e internacionales.

Durante su primer gobierno, entre muchas iniciativas destinadas a promover equidad, desarrollo y salud, se prohibió totalmente el consumo de tabaco en lugares públicos cerrados. En Marzo del 2006 Uruguay fue el primer país de América Latina, y el séptimo en el mundo, en adoptar una legislación que establece políticas de ambientes libres de tabaco. Inspirado en la Iniciativa “América libre de humo del



2001”, de la Organización Panamericana de Salud, y en el “Convenio Marco para control de tabaco”, de la Organización Mundial de Salud 2003, esta iniciativa prohíbe fumar en lugares públicos cerrados, incluyendo lugares de trabajo,



restaurantes y bares, con severas multas en el caso de violar esta ley, llegando a penas de prisión. Se prohibió todo tipo de publicidad en los medios de comunicación que inciten al consumo de tabaco, también se obliga a las empresas tabacaleras a imprimir en las cajetillas de cigarrillos fuertes advertencias con imágenes y mensajes impactantes que adviertan los posibles efectos que produce el tabaco en el organismo, y se prohibió usar en las cajetillas términos como 'bajo contenido de alquitrán', 'light', 'ultralight' o 'suaves'.

El impacto de esta medida se ha evaluado en varias publicaciones. En la última de ellas se reportan los ingresos hospitalarios por infarto del miocardio 2 años antes y 4 años después a la implementación por Uruguay de la ley de control del

consumo de tabaco en 37 hospitales. Hubo una reducción de 30.9 hospitalizaciones por infarto del miocardio por mes, que corresponde a un descenso en las hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio de un 17%, que se mantuvo a lo largo de los 4 años posteriores a la implementación de la ley. La importancia de esta iniciativa fue reconocida por la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) con su máxima distinción: Premio del Director General de la OMS, al Presidente Dr. Tabaré Vázquez, en 2006, mientras que en 2009, durante la XIV Conferencia Mundial de Salud y Tabaco, se le distinguió en Uruguay por su contribución para reducir el consumo del tabaco.

Dr. Fernando Lanús Zanetti
Profesor titular
Universidad de La Frontera

Referencias

1. SEBRIÉ EM, SCHOJ V, GLANTZ SA Smoke free environments in Latin America: on the road to real change? *Prev Control*. 2008 Jan 1; 3: 21-35.



Discurso del Presidente de Uruguay, Dr. Tabaré Vázquez Premio Ciencia de la Paz Fundación Interamericana del Corazón

Congreso Interamericano de Cardiología, Santiago de Chile
4 de diciembre 2015

Señora Presidenta de la Fundación Interamericana del Corazón
Yvonne García Richaud;

Autoridades, representantes, delegados,
colegas, amigas y amigos presentes en este acto:

En primer lugar, gracias por estar junto a mí en el momento en que recibo el Premio Ciencia de la Paz correspondiente al año 2015.

Gracias, por supuesto, a la Fundación Interamericana del Corazón por esta distinción que me honra profundamente.

Gracias por lo que esta ceremonia significa para mí en materia de **reconocimiento y estímulo** personal.

Reconocimiento a una trayectoria que no es exclusivamente mía, sino que es compartida con todos aquellos que me han acompañado a lo largo de muchos años y de muchas maneras: docentes, colegas, pacientes, familiares, amigos, colaboradores, etc. La mayoría son “fundamentales anónimos” y en ellos pienso especialmente en este instante.

Estímulo para seguir adelante con convicción y pasión, elementos imprescindibles en el oficio de vivir y en esa formidable aventura humana que es la construcción colectiva de una sociedad cada día mejor.

Amigas y amigos:

Basta asomarse a las noticias para constatar que la construcción de una sociedad cada día mejor es una tarea compleja.

Pero no todo lo que pasa es noticia, y yo no quiero desaprovechar esta ocasión para plantear dos asuntos que no son ajenos a este ámbito y que, aunque son de capital importancia en la presente y futuro de la humanidad, no suelen ocupar espacios destacados en la prensa (“...por algo será...”,)

El primero de ellos: entre los flagelos que padece el mundo actual, la pandemia de enfermedades crónicas no transmisibles supone la mayor carga de enfermedad para la humanidad e implica enormes desafíos sanitarios sociales y políticos.

Todos sabemos que este conjunto de enfermedades, que no son muchas, conlleva entre el 60 y el 70 % de todas las muertes en el mundo.



Y también está ampliamente reconocido que la mayor carga la llevan los países menos desarrollados y, dentro de éstos, los sectores socioeconómicos más vulnerables y desprotegidos. O dicho de otro modo: **los pobres, que son la mayoría de la población mundial.**

En estos países y sectores socioeconómicos, a la persistente carga de las enfermedades infecciosas se les suma la de las enfermedades crónicas no transmisibles, generando así un circuito perverso en términos de muerte, enfermedad e imposibilidad de desarrollo.

Pero las cifras de mortalidad global por enfermedades crónicas no transmisibles, siendo terribles, no son la totalidad del problema.

En efecto: por cada persona que muere por esta causa, otras cinco padecen una enfermedad crónica. Además: unos 200 millones de personas sufren alguna discapacidad asociada a estas enfermedades. Y por si lo anterior no fuera suficientemente grave: la tercera parte de estas enfermedades se presentan en personas jóvenes.

Si continua la inercia y no se realizan las acciones apropiadas las ECNT costarán a los países de ingresos bajos y medios casi 500.000 millones de dólares por año, lo que equivale a un 4% de su producto interno bruto (PIB) actual.

Amigas y amigos:

En un mundo en el que también se han globalizado las condicionantes sociales y culturales propicias para las enfermedades crónicas no transmisibles, las respuestas y soluciones también deben ser en clave global.

Por eso, y por citar apenas un ejemplo a seguir, el Convenio Marco de OMS Marco para el control de Tabaco aprobado por la OMS en el año 2003 es una formidable herramienta para la acción coordinada de los pueblos contra uno de las mayores enfermedades globalizadas de la historia.

Sí; porque nunca antes una pandemia recorrió y mató tantos habitantes en el mundo y por tanto tiempo como lo ha hecho y hace el tabaquismo..... que está dispuesto a seguir matando.

Y si hay un Convenio Marco para el control del tabaquismo ¿acaso no podría haber un Convenio Marco para el control de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles que vaya más allá del Plan de Acción para la Prevención y el Control de las mismas aprobado por la OMS en el año 2011 para el período 2013 -2030?, ¿acaso no es necesario?, ¿acaso no es posible?, ¿por qué no intentarlo?, ¿qué tal si hacemos un esfuerzo inicial de cara a la reunión de alto nivel sobre ECNT que tiene previsto celebrar la Asamblea General de ONU en el año 2018?

Uruguay compromete sus esfuerzos en tal sentido. Incluso desde el Consejo de Seguridad, organismo en el que ocuparemos un lugar como miembro no permanente durante el período 2016/2017.

Porque en nuestra opinión el Consejo de Seguridad de ONU, en tanto tal, al tiempo de evitar la guerra tiene que consolidar la paz. Y no hay paz sin desarrollo ni desarrollo sin bienestar....

Amigas y amigos:

Permítanme introducir ahora el **segundo asunto que no es noticia pese a su trascendencia: en Amé-**



rica Latina –permítanme también focalizarme en nuestra región- **cada año mueren unas 370.000 personas por enfermedades vinculadas al consumo de tabaco.**

Pero nuevamente: este dato, siendo terrible, no traduce cabalmente la gravedad de la situación. De los casi 600 millones de habitantes de nuestra región, unos 150 millones son fumadores **Y de ellos el 80% comenzaron a fumar antes de los 18 años.**

¿Fumadores, solamente? No; también hay muchas fumadoras.

Recientes estudios estadísticos indican una creciente feminización del consumo de tabaco en jóvenes.

¿Todos los estratos socioeconómicos juveniles? No; los más pobres.

Dichos estudios también registran lo que en lenguaje técnico ahora se llama “desplazamiento descendente en el tejido social”.

Digámoslo claramente: **el tabaquismo, entre los jóvenes, se está desplazando de varones a mujeres y de ricos a pobres.**

¿Es irreversible esta tendencia? ¿Está todo perdido? ¿Hay que resignarse?

No. Hay que seguir trabajando por la vida. Sin desconocer ni subvalorar muchos otros testimonios de esa tarea, siento que debo mencionar aquí el excelente y valiente estudio titulado “Niños en la mira de la industria tabacalera”, realizado y publicado recientemente por varias filiales nacionales de esta Fundación en coordinación con otras instituciones de la región que comparten su misión y visión y el apoyo de la Campaña Tobacco Free Kids.

Se trata de una inteligente, contundente y valiente denuncia de las estrategias de exhibición y publicidad desarrolladas por la industria tabacalera en 14 países de la región para atraer niños y adolescentes al consumo de tabaco para conservar y ampliar el mercado. Y sus ganancias, obviamente.

Sé que aquí, entre nosotros, hay personas que trabajaron en la elaboración de dicho estudio. También con ellas quiero compartir el premio que recibo.

Además quiero transmitirles a todos ustedes nuestra firme disposición – la de Uruguay, la de su gobierno, la de otras instituciones involucradas en la materia, la mía en particular- a compartir la experiencia que hemos acumulado y los avances que hemos registrado en la lucha contra la pandemia del tabaquismo.

A modo de ejemplo: Uruguay cuenta con el Centro de Cooperación Internacional de Control de Tabaco, una de las tres oficinas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud como referentes mundiales en el tema, para brindar información y experiencia de políticas públicas para el combate al tabaquismo.

Asimismo, me honra anunciarles que en la ciudad de Montevideo del 4 al 7 de abril de 2017, estaremos realizando el 5to Congreso Latinoamericano y del Caribe: Tabaco o Salud. Este evento es organizado en conjunto por la Fundación Interamericana del Corazón y el Programa Nacional para el Control del Tabaco de nuestro Ministerio de Salud Pública.

También podemos contarles sobre algún litigio que tenemos con cierta empresa transnacional tabacalera. Pero tiempo al tiempo, y ahora es tiempo de agradecer una vez más el apoyo que instituciones como la Fundación Interamericana del Corazón y otras aquí representadas nos brindan para enfrentar este litigio y seguir adelante.



Porque si algo está claro es que vamos a seguir adelante, porque en lo que refiere a la salud de la gente y a la soberanía de las naciones no queremos correr riesgos ni toleramos amenazas.

Amigas y amigos

Dentro de un año, más precisamente el 21 de noviembre de 2016, se cumplirán 30 años de la aprobación de la llamada Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud.

Dicha Carta, así como la Conferencia de la Organización Mundial de la Salud en cuyo marco se elaboró y fue suscrita, marcaron un hito en la concepción de la salud como “fuente de riqueza de la vida cotidiana”, de la “equidad sanitaria” como uno de los pre requisitos de la misma” y de la responsabilidad de los gobiernos en la elaboración de políticas públicas de promoción de la salud.

Desde entonces se ha avanzado mucho, pero no lo suficiente como para alcanzar el objetivo fijado en dicha Carta: “Salud para todos en el año 2.000”.

Tampoco lo alcanzamos en el 2015, pese a los Objetivos del Milenio fijados para ese año en la Cumbre Mundial celebrada en el año 2000.

Hace apenas dos meses otra cumbre, celebrada en el marco de la Asamblea General de ONU, aprobó una Agenda de Desarrollo post 2015 que comenzará a regir el próximo 01 de enero y que fija objetivos hacia el 2030. ¿Habrá entonces “salud para todos”?

No lo sé. Ni siquiera sé si estaré vivo para poder comprobarlo.

Lo que sí sé es que mientras la biología me lo permita, trabajaré para alcanzar ese objetivo o, mejor dicho, para hacer realidad la universalización de ese derecho humano.

Hay muchas razones que me impulsan a ello. Pero ante la imposibilidad de mencionar a todas, permítanme nombrar dos: **este premio con que ustedes me honran y ustedes mismos, que siempre me acompañan.**

Muchas gracias.



Dr. Fernando Lanas Zanetti recibió Premio al Mejor Investigador Latinoamericano 2015

Con gran orgullo para la Cardiología Chilena, el Dr Fernando Lanas Zanetti ha sido premiado como el Mejor Investigador Latinoamericano en el reciente Congreso Interamericano, realizado en diciembre del año 2015, en Santiago de Chile.

El Dr. Lanas, profesor titular de la Universidad de la Frontera en Temuco, tiene una vasta trayectoria en investigación, por lo que, sin duda, se ha hecho merecedor de este premio.

Su mayor dedicación se refiere a investigación epidemiológica, con numerosas publicaciones nacionales e internacionales, que han sido de gran utilidad en Chile y en el mundo y que le han merecido un amplio reconocimiento. De hecho, ha sido nominado en Comités de Epidemiología de la Sociedad Interamericana de Cardiología, de la American Heart Association y de la OMS, entre otros.

La Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular quiere felicitar y al mismo tiempo agradecer sus grandes contribuciones al Dr. Fernando Lanas Z.

*Dr. Alejandro Martínez S.
Presidente SOCHICAR*



Dr. Fernando Lanas durante Congreso Chileno de Cardiología 2015 donde fue distinguido como "Mejor Investigador Latinoamericano" de ese año.



Homenaje del Dr. Benjamín Stockins, colega y amigo

Con Fernando hemos compartido casi una vida de trabajo en conjunto. Es cierto que nos separan algunos años, pero el tiempo va comprimiendo esta diferencia y hoy nos pueden parecer dos vidas cercanas y paralelas.

Fernando llegó a nuestro hospital en el año 1978 cuando me encontraba haciendo una beca en el extranjero, pero a corto andar supe de sus inquietudes científicas cuando rescató datos del grupo no publicados referentes al uso de nitratos en la insuficiencia cardíaca y los transformó en una publicación. Fue la primera aproximación a lo que sería la gran motivación de su vida, la investigación en el campo de la cardiología.

Nos conocimos personalmente el año 1979 y tuvimos una estrecha cercanía, al compartir una visión común sobre el desarrollo de la cardiología y al crecimiento de Temuco como un Centro Cardiovascular de excelencia.

Demostró rápidamente su interés por la ecocardiografía, técnica que acabábamos de introducir y que complementó con una beca en Miami. Hoy en día sigue siendo el procedimiento que desarrolla en forma rutinaria.

Tras algunos años se encontró con lo que habría de marcar su vida, al sistematizar su interés en la investigación, con la formación en Epidemiología Clínica en Pennsylvania, probablemente uno de los acontecimientos más decisivos en su carrera.

Ello le permitió aumentar su productividad e incorporarse al grupo del Dr. Salim Yussuf y dar un tremendo salto cuali y cuantitativo en investigación. Es así como ha formado parte del comité directivo de importantes estudios como INTERHEART, ACTIVE Y ARISTOLE, con publicaciones en prestigiosas revistas como Lancet, NEJM, Circulation y otras.

Ha tenido un reconocimiento indudable en la cardiología nacional e internacional, siendo un referente en el ámbito de los factores de riesgo en Chile, América y el mundo. Ha sido entre otros, presidente de la Sociedad Chilena de Cardiología, miembro del Comité de Epidemiología de la Sociedad Interamericana de Cardiología y miembro de Comité de Epidemiología de la AHA.

Ha sido destacado en el plano académico, obteniendo el cargo de profesor titular en la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera, la medalla a la trayectoria académica y nombrado miembro correspondiente de la Academia de Medicina.

Adicionalmente, jugó un rol en la creación de la Filial Sur de Cardiología y fue una pieza fundamental en la creación del programa de residentes en Cardiología que hoy vemos con orgullo que han colaborado en la medicina de las ciudades del sur de Chile.

Creo que no hay dudas en que Fernando es merecedor del premio al Mejor Investigador Latinoamericano. Hoy en día nos llenan de orgullo sus logros como un destacado investigador, pero más allá de eso, ha sido el compartir con un gran colega y amigo, de sobresalientes condiciones humanas, empatía y caballerosidad.





In Memoriam: Dr. Alejandro Fajuri Noemi
1944-2016
Maestro y amigo

Reconocemos como maestros a aquellos que han sido capaces de transmitir con el ejemplo valores o enseñanzas que van mucho más allá del conocimiento aprendido en la educación formal. Nos marcan con su estilo, con sus valores y crean escuela. El Dr. Alejandro Fajuri amó la medicina, cultivó el conocimiento y volcó gran parte de su energía a la vida realmente universitaria. Permanentemente preocupado de mantenerse actualizado en la gran cantidad de información de la Medicina Interna y la Cardiología, lo que realmente lo motivaba era la búsqueda de la verdad y la posibilidad de compartir este conocimiento a través de la docencia y el trato afectuoso y responsable de sus pacientes.

El Doctor Fajuri ingresó a estudiar medicina en la Universidad de Chile el año 1963, hizo su beca de Medicina Interna en el hospital San Juan de Dios entre 1970 y 1973, y completó su formación con las becas de Cardiología en la Universidad Católica de Chile entre 1976 y 1978, y la beca en Cardiología y Electrofisiología en la Universidad de Montpellier, Francia, entre 1978 y 1980. Esto culminó en convertirlo en uno de los pocos y excepcionales médicos del mundo con ejercicio de las dos especialidades intervencionales de la cardiología, hemodinamia y electrofisiología.



Dr. Alejandro Fajuri Noemi, al centro, acompañado de la Dra. Ivonne Aramburú, Presidenta, y el Dr. Alejandro Martínez, Vicepresidente, de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, con ocasión del nombramiento del Dr. Fajuri como “Maestro de la Cardiología Chilena”, durante el LIº Congreso Chileno de Cardiología, realizado en diciembre de 2014, en Viña del Mar.



En 1981 comenzó su carrera académica en la Pontificia Universidad Católica de Chile con el grado de Instructor Asociado, alcanzando el 1998 el grado de Profesor titular de la Escuela de Medicina de esa Universidad. Su motivación por la docencia se manifestó, entre otras cosas, como tutor de semiología de alumnos de tercer año, profesor de alumnos de cuarto año, los que varias veces lo eligieron como el mejor docente, profesor jefe del curso de electrocardiografía práctica, la jefatura de docencia de pre-grado del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, seminarios a internos y la enseñanza que dejaba en cada interconsulta. Fue un guía extraordinario para los alumnos de post-grado y fuera de la universidad era un invitado obligado de todo curso o congreso de la especialidad. Fue, también, un colaborador permanente y entusiasta de la Revista Chilena de Cardiología, de cuyo Comité Editorial Asesor era miembro al momento de su muerte.

Las generaciones que lo conocieron espontáneamente valoraron su pasión por el conocimiento, el dominio profundo de su especialidad y su capacidad de motivación. Los alumnos de pre y post grado y sus propios colegas comenzaron a llamarlo “maestro Fajuri” mucho antes de que el fuese reconocido como Profesor Titular, Presidente de la Sociedad Chilena de Cardiología (1996), conferencista de la Conferencia Zapata Díaz (2003) y oficialmente nombrado “Maestro de la Cardiología chilena” en el año 2014. Cuando tuvo que dejar de hacer procedimientos intervencionales siguió ejerciendo como un gran cardiólogo clínico y continuó siendo un interconsultor permanente a quien se acudía en busca de consejo frente a casos difíciles. Permanentemente dispuesto a ayudar, siempre daba las gracias por haberle consultado, aunque sabíamos que éramos nosotros los que recibíamos su apoyo. Gran parte de su energía a lo largo de su vida se volcó hacia sus pacientes, quienes supieron reconocer en él a un gran médico y una gran persona que los trató con cariño, respeto y muy buen juicio.

Alejandro Fajuri era apasionado. Construyó su familia con la Sra. Silvia Melgarejo, tuvo tres hijos y tres nietos. Compartió su pasión por el fútbol y Colo-Colo. La música fue otro de sus talentos, y si la ocasión lo permitía, deleitaba al piano al grupo que lo acompañaba. Más tarde fue seducido por el mundo tecnológico de la computación. A veces su pasión desbordaba y se lo veía gozar con la sola idea de ir a comer un rumano a la Fuente Alemana o ante la presentación de un electrocardiograma difícil. Cuando formó parte de alguna comisión evaluadora era fácil reconocer su sonrisa y movimientos asertivos de la cabeza si la respuesta era correcta. Siempre estimuló con frases de reconocimiento. Siempre recibió con una sonrisa. Nunca quiso cambiar su condición de profesor universitario.

Fui alumno del doctor Fajuri en el tercer año de la Escuela de Medicina, ayudante alumno y coautor de muchos artículos, mantuvimos contacto durante la beca de Medicina Interna y volvió a ser formalmente mi docente durante las becas de cardiología y electrofisiología cardíaca. Tuve la gran oportunidad de conocerlo bien y soy testigo, en primera persona, de su voluntad de escuchar, acompañar y aconsejar. Vi su humildad frente al reconocimiento de los demás y el gozo de verse útil en su rol. Le solicité que fuese el cardiólogo de mi padre. Una confianza más que justificada y un silencioso homenaje. Su muerte precoz es parte del ciclo de la vida.

El Maestro de la cardiología Doctor Alejandro Fajuri Noemi contribuyó a hacer de este mundo algo mejor, y dejó una escuela. Supo todo sobre el corazón y nos mostró su gran corazón. Sus discípulos lo extrañaremos.

*Dr. Ismael Vergara S.
Discípulo y amigo*



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:
karen.sepulveda@sochicar.cl.
3. La extensión de los manuscritos corresponde a 12 páginas para los "Trabajos de Investigación"; 6 páginas para los "Casos Clínicos", 10 páginas para los "Artículos de Revisión" y 4 páginas para las "Cartas al Editor".
4. Debe adjuntarse la responsabilidad de autoría firmada por todos los autores.
5. El texto del manuscrito deberá ser presentado de la siguiente forma:
 - 5.1 Página título
 - 5.2 Resumen (Español/Inglés)
 - 5.3 Introducción
 - 5.4 Métodos
 - 5.5 Resultados
 - 5.6 Discusión
 - 5.7 Agradecimientos
 - 5.8 Referencias
 - 5.9 Leyenda de figuras/tablas
 - 5.10 Figuras
 - 5.11 Tablas

Página de Título

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

Resumen

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

Introducción

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

Métodos

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

Resultados

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

Discusión

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

Referencias

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

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

Tablas y Figuras

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

Casos Clínicos

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

Cartas al Editor y otros

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

Guía de exigencia para los manuscritos y responsabilidad de autoría

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



Guía de exigencias para los manuscritos

(Extractadas de las "instrucciones a los autores")

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

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

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax _____ Correo electrónico _____

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



Identificación de la responsabilidad de autoría

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

TITULO DEL MANUSCRITO:

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

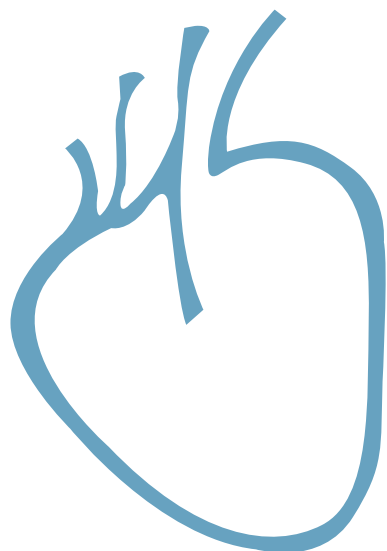
NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

Declaración de Conflicto de Intereses:

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

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





Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular

LIII° CONGRESO CHILENO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

30 de noviembre al 03 de diciembre 2016

Hotel Patagónico
Puerto Varas - Chile

Presidente

Dr. Alejandro Martínez S.

Secretario General

Dr. Ricardo Baeza V.

Invitados Internacionales

Dr. Jose Badimon, USA

Dr. Robert Bonow, USA

Dr. Josep Brugada, España

Dr. Frank Flashkamps, Alemania

Dr. Mike Landzberg, USA

Dr. Pascal Leprince, Francia

Dr. Mandeep Mehra, USA

Dr. Samia Mora, USA

Dr. Pedro del Nido, USA

Dr. Jack Rychik, USA

Dr. Peter Sinnaeve, Bélgica

Dr. Carlos Timaran, USA

Dr. Scott Wright, USA

Informaciones

Secretaría de la Sociedad Chilena de

Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Fono: 56-2 22690076-77-78

Barros Errázuriz 1954 Of. 1601

Providencia, Santiago.

Email: info@sochicar.cl - www.sochicar.cl



PRIMER INRA

Entresto®

sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro

REDEFINIENDO LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

UNA NUEVA ERA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

ENTRESTO® es clínicamente superior a un inhibidor ECA para pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (IC)¹

20%

DE REDUCCIÓN DE RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR VS ENALAPRIL¹

21%

DE REDUCCIÓN DE RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDÍACA VS ENALAPRIL¹

ECA = Enzima Convertidora de Angiotensina

INRA: Inhibidor de la Nepsilina y del Receptor de la Angiotensina

Referencia: 1. McMurray JVV, Packer M, Desai AS, et al; for PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

ENTRESTO® Comprimidos recubiertos

NOTA IMPORTANTE: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información para la prescripción.

PRESENTACIÓN:

Comprimidos recubiertos que contienen 50 mg, 100 mg, o 200 mg de Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro como complejo salino sódico.

INDICACIONES:

ENTRESTO® está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (INRA clase II-IV) y fracción de eyección reducida. ENTRESTO® se administra generalmente en conjunto con otras terapias para insuficiencia cardíaca, en lugar de un inhibidor de ECA u otro bloqueador del receptor de Angiotensina.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN:

Adultos: La dosis prevista de ENTRESTO® es de 200 mg dos veces al día. La dosis inicial recomendada de ENTRESTO® es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos. Se duplicará la dosis cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerabilidad del paciente. Pacientes geriátricos: No es necesario ajustar la dosis. Pacientes pediátricos: No se ha estudiado ENTRESTO® en estos pacientes. El uso de ENTRESTO® en esta población no está recomendado. Distorsión renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con distorsión renal leve o moderada; se recomienda precaución en pacientes con distorsión renal grave. Distorsión hepática: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con distorsión hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), se recomienda una dosis de inicio de 50 mg dos veces al día, duplicando la dosis cada 2 a 4 semanas, según la tolerabilidad del paciente,

hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg. No se recomienda utilizar ENTRESTO® en pacientes con distorsión hepática grave. Modo de administración: Para administración oral. Puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes. Coadministración con IECA. No debe administrarse ENTRESTO® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA. Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA. Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2. Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): No debe administrarse ENTRESTO® junto con un IECA porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con ENTRESTO® hasta 36 horas después de tomar la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con ENTRESTO®, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de ENTRESTO®. No debe coadministrarse ENTRESTO® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2. Dado que ENTRESTO® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA. Se debe evitar la coadministración con aliskireno en pacientes con distorsión renal (FGe <60 ml/min/1,73 m2). Hipotensión arterial: Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de ENTRESTO® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con ENTRESTO® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas. Distorsión renal: Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de ENTRESTO® o

interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre ENTRESTO® a pacientes con distorsión renal grave. Hipotensasia: Deben utilizarse con precaución los medicamentos que eleven las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio o los suplementos de potasio). Si aparece una hipotensasia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como distorsión renal grave, diabetes mellitus, hipoadrenalismo o una dieta rica en potasio. Angioedema: Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de ENTRESTO® y se instaurará el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar ENTRESTO®. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre ENTRESTO®. No debe utilizarse ENTRESTO® en pacientes que tengan antecedentes de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA. Los pacientes de raza negra pueden tener una mayor propensión a padecer un angioedema. Pacientes con estenosis de la arteria renal: Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

Embarazo: No debe usarse ENTRESTO® durante el embarazo. Si se detecta un embarazo durante la terapia, debe suspenderse cuanto antes el tratamiento con ENTRESTO®.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas; embarazo: Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de ENTRESTO®.

Lactancia: No se sabe si ENTRESTO® se excreta en la leche materna humana. Dado que puede haber riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda que la madre reciba ENTRESTO® durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

Muy frecuentes (>10%): Hipertensasia, hipotensión arterial, distorsión renal. Frecuentes (entre el 1 y el 9%): Tos, mareo, insuficiencia renal, diarrea, hipopotasemia, fatiga, cefalea, síncope, náuseas, astenia, hipotensión ortostática, vértigo. Infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%): Angioedema, mareo postural.

INTERACCIONES:

Está contraindicada la coadministración: con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2; con IECA. No se debe iniciar el tratamiento con ENTRESTO® hasta 36 horas después de tomar la última dosis del IECA. No se debe empezar el tratamiento con un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de ENTRESTO®. No se recomienda la coadministración con ARA; se debe evitar la coadministración de ENTRESTO® y aliskireno en pacientes con distorsión renal (FGe <60 ml/min/1,73 m2). Precaución en caso de coadministración con estatinas: sildenafilo; litio; diuréticos ahorradores de potasio, incluidos los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ej.: espironolactona, triamtereno, amilorida); suplementos de potasio o sustitutos de la sal común (de mesa) que contengan potasio; antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); inhibidores de GATP1B1, GATP1E3, DAT3 (ej.: rilampicina, ciclosporina) o MPR2 (ej.: rilonavir).

EWASES Y PRECIOS: Específicos de cada país.

CLASIFICACIÓN LEGAL: Venta bajo receta médica.

Para mayor información contactar al Departamento Médico de Novartis Chile S.A. Rosario Norte 615, piso 9, Las Condes. Teléfono: 2 2350 0200 - Fax: 2 2220 6591 CL1511402748



