



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Bobadilla B, et al. Polimorfismos de TNF y reestenosis de stent
- Lagos ME, et al. Atención de enfermedades cardiovasculares en centros de salud familiar
- Valdebenito M, et al. Trombosis en dispositivo de cierre de orejuela izquierda
- Fuensalida A, et al. Factores de riesgo de coronario ectasia

Investigación Básica

- Córdova S, et al. Inhibición de angiogénesis por el Ácido Acetil Salicílico
- Mendoza C, et al. Ciprofibrato, HDL y capacidad antioxidante del plasma

Editorial

- Chiong M. Dilucidando el mecanismo de acción de los fibratos

Experiencia clínica

- Arce C, et al. Tratamiento anticoagulante en pacientes con remplazo valvular
- Flores P, et al. Evolución clínica y ecográfica post resincronización

Caso clínico

- Rivas M, et al. Anemia hemolítica después de reparación valvular mitral
- Vega J, et al. Reparación de perforación mitral: aporte del Eco- 3D

Artículo de revisión

- Mestres C. Cirugía híbrida de revascularización miocárdica

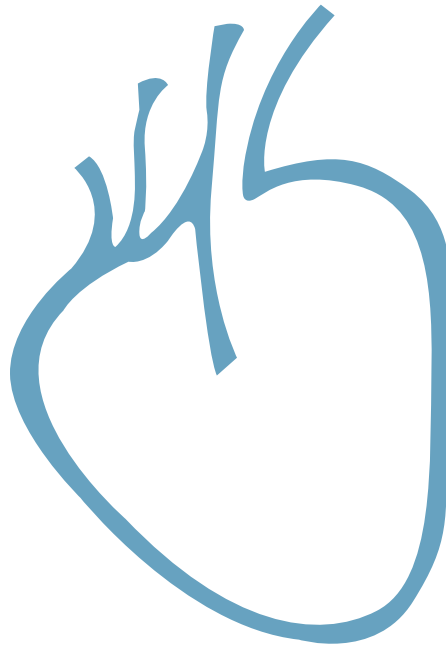
Artículo Especial

- Aninat M / Martínez A. Anatomía y fisiología de lesiones coronarias

Documentos

- Zalaquett R. 400 años del descubrimiento de la circulación de la sangre

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: revistacardiologia@sochicar.cl
www.sochicar.cl



Editor

Dr. Ricardo Zalaquett

Co-Editor

Dr. Gastón Chamorro

Editores Adjuntos

Dr. Douglas Greig

Dr. Gastón Dussaillant

Dr. Juan Carlos Bahamondes

Editor Resúmenes en Inglés

Dr. Gastón Chamorro

Periodista

Srta. Perla Ordenes

Comité Editorial Asesor

Dra. Mónica Acevedo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Francisco Albornoz, Hospital Higuera Talcahuano.

Dr. Ricardo Baeza, Clínica Las Condes.

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 Frick.

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 Washington, USA.

Dr. Conrad Sempendorfer, 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, cardiocirúrgico 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

-
- *Asociación de polimorfismos del gen factor de necrosis tumoral (TNF) con el desarrollo de reestenosis de stent post angioplastía coronaria* 91
Braulio Bobadilla, Jenny Ruedlinger, Nicolás Saavedra, Marcelo Potthoff, Luis Pérez, Luis Salazar, Fernando Lanas.

-
- *Evaluación de la atención a usuarios con enfermedad crónica cardiovascular en Centros de Salud Familiar* 99
María Elena Lagos, Alide Salazar, Luis Humberto Luengo.

-
- *Factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo ULTRASEPT®, en pacientes con fibrilación auricular sometidos a cierre percutáneo de orejuela izquierda* 109
Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas José Luis Winter, Alberto Fuenzalida, Gonzalo Martínez, Osvaldo Pérez, Samuel Córdova, Alejandro Martínez.

-
- *La coronarioectasia difiere en los factores de riesgo clásicos de enfermedad coronaria* 118
Alberto Fuensalida, Dante S Lindefjeld, Arturo Giacaman, René Hameau, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Nicolás Veas, José Luis Winter, Gonzalo Martínez, Osvaldo Pérez, Alejandro Martínez.

Investigación Básica

-
- *Ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe angiogénesis en membrana alantocorionica de pollo (MAC)* 127
Sebastián Córdova, David Lemus, Carlos Rosas, José Luis Calderón.

-
- *Efecto del ciprofibrato sobre el metabolismo del colesterol HDL y la capacidad antioxidante plasmática en el ratón* 133
Camila Mendoza, Verónica Quiñones, Ludwig Amigo, Dolores Busso, Alberto Maiz, Attilio Rigotti.



Editorial

- *Dilucidando el mecanismo de acción de los fibratos* 144
Mario Chiong.

Experiencia Clínica

- *Tratamiento anticoagulante oral en pacientes sometidos a remplazo valvular en un hospital general de Antofagasta, Chile* 147
Carlos Arce, Ian Mir, Piero Maqueira, Bruno Solari, Javier Labbé.

- *Evolución clínica y ecográfica posterior a terapia de resincronización cardíaca* 152
Pablo Flores, Pablo Betancourt, Javiera Berho, Carlos Astudillo, Cecilia García, Juan Rojas.

Casos Clínicos

- *Anemia hemolítica secundaria a plastía mitral: caso clínico local y revisión de la literatura* 158
Mauricio Rivas, Juan Contreras-Levicoy, Eli Villalabeitia, Patricio Sanchueza, Jaime Micolich.

- *Reparación de una perforación valvular mitral como secuela de endocarditis, aporte de la ecocardiografía tridimensional* 163
Julián Vega, Samuel Córdova, María Cecilia Muñoz, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Rodrigo Saavedra.

Artículo de Revisión

- *¿Qué nos aporta la cirugía híbrida de revascularización miocárdica?* 169
Carlos A. Mestres.

Artículo Especial

- *Anatomía y fisiología de lesiones coronarias* 178
Mauricio Aninat.

- Alejandro Martínez. 183

Documentos

- *400 años del descubrimiento de la Circulación de la Sangre. Harvey y la Filantropía* 188
Ricardo Zalaquett.



Summary

Clinical Research

-
- *Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor gen: are they associated to Stent Restenosis after Coronary Angioplasty?* 91

Braulio Bobadilla, Jenny Ruedlinger, Nicolás Saavedra, Marcelo Potthoff, Luis Pérez, Luis Salazar, Fernando Lanas.

- *Evaluation of care provided to users suffering from chronic cardiovascular disease at Family Health Centers* 99

María Elena Lagos, Alide Salazar, Luis Humberto Luengo.

- *Risk factors for thrombus formation on the ULTRASEPT® device in patients with atrial fibrillation being submitted to left atrial appendage closure* 109

Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas José Luis Winter, Alberto Fuenzalida, Gonzalo Martínez, Osvaldo Pérez, Samuel Córdova, Alejandro Martínez.

- *Compared to usual coronary artery disease risk factors are different in those with coronary ectasia* 118

Alberto Fuenzalida, Dante S Lindefjeld, Arturo Giacaman, René Hameau, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Nicolás Veas, José Luis Winter, Gonzalo Martínez, Osvaldo Pérez, Alejandro Martínez.

Basic Research

-
- *Acetyl-salicylic acid inhibits angiogenesis in alanto chorionic chicken membrane* 127

Sebastián Córdova, David Lemus, Carlos Rosas, José Luis Calderón.

- *Effect of ciprofibrate on HDL cholesterol metabolism and plasma anti-oxidant capacity in mice* 133

Camila Mendoza, Verónica Quiñones, Ludwig Amigo, Dolores Busso, Alberto Maiz, Attilio Rigotti.



Editorial

- *Sharing light on fibrates mechanism of action* 144
Mario Chiong.

Clinical Experience

- *Oral anticoagulant treatment (OAT) in patients with cardiac valve replacement at a general hospital in Antofagasta, Chile* 147
Carlos Arce, Ian Mir, Piero Maqueira, Bruno Solari, Javier Labbé.

- *Clinical and echocardiographi follow up after cardiac resynchronization* 152
Pablo Flores, Pablo Betancourt, Javiera Berho, Carlos Astudillo, Cecilia García, Juan Rojas.

Clinical Cases

- *Hemolytic anemia after mitral valve repair: case report* 158
Mauricio Rivas, Juan Contreras-Levicoy, Eli Villalabeitia, Patricio Sanchueza, Jaime Micolich.

- *Mitral Leaflet Perforation after healed Endocarditis; Advantage of using Three-diminesional Echocardiography for diagnosis and assistance during Surgical Repair* 163
Julián Vega, Samuel Córdova, María Cecilia Muñoz, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Rodrigo Saavedra.

Review Article

- *Hybrid coronary revascularization surgery: is it valuable?* 169
Carlos A. Mestres.

Special Article

- *Anatomy and physiology of coronary artery lesions* 178
Mauricio Aninat.

- *Alejandro Martínez.* 183

Documents

- *Four hundred years since the discovery of blood circulation* 188
Ricardo Zalaquett.







Asociación de polimorfismos del gen factor de necrosis tumoral (TNF) con el desarrollo de reestenosis de stent post angioplastía coronaria

Braulio Bobadilla¹, Jenny Ruedlinger², Nicolás Saavedra², Marcelo Potthoff¹, Fernando Lanas¹, Luis Salazar², Luis Pérez³.

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

2. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.

3. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Proyecto FONDECYT: N° 1141292

Recibido 19 de Abril 2016 / Aceptado 27 de Julio 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 91-98

Introducción: La intervención coronaria percutánea (PCI en inglés) con implante de stent coronario es uno de los procedimientos más utilizados para la revascularización miocárdica en condiciones agudas o crónicas. Múltiples factores se han relacionado con la reestenosis de stent, incluyendo aspectos clínicos, angiográficos, genéticos y epigenéticos. La respuesta inflamatoria en gran parte está determinada genéticamente y probablemente sea el rol más importante en la reestenosis. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es un mediador clave en la respuesta inflamatoria actuando en sitios de injuria tisular inducida por el daño de las paredes del vaso.

Objetivo: Determinar la asociación entre polimorfismos genéticos del TNF y reestenosis en pacientes coronarios sometidos a angioplastía.

Métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles incidentes no pareados, aprobado por el comité de ética institucional. Se incluyeron pacientes con cardiopatía coronaria sometidos a PCI con implante de stent BMS o DES, con un tiempo de control angiográfico mayor de 6 meses. Los casos fueron definidos como aquellos pacientes con estenosis de stent $>50\%$ y como controles aquellos con estenosis $<50\%$, con respecto del lumen del vaso de referencia. Se efectuó la genotipificación de los polimorfismos rs361525 (-238G/A) y rs1799964 (-1031 T/C) del gen TNF mediante PCR en tiempo real mediante sondas alelo- específicas. Ade-

más, se registraron variables clínicas y demográficas.

Resultados: Se incluyó en este estudio de análisis de genotipificación del polimorfismo del gen TNF 82 pacientes como casos, y 102 controles. No hubo diferencias significativas en las siguientes variables clínicas y demográficas: edad (63.7 ± 10.5 vs. 65.4 ± 9.6 años; $p=0.24$), género masculino (75 vs. 69%, $p=0.5$), IMC (28.5 ± 3.6 vs. 28 ± 3.8 Kg/m²; $p=0.78$) y tabaquismo (79 vs. 77%; $p=0.7$). En contraste, se observó una diferencia significativa en la frecuencia de DM-2 casos y controles (43.2 vs. 26.5%; $p=0.03$) y %HbA1c entre ambos grupos (6.78 ± 1.5 vs. $6.1 \pm 0.8\%$; $p=0.01$). Respecto a las variantes genéticas estudiadas, no hubo diferencias significativas en la frecuencia relativa del alelo mutado tanto para el polimorfismo rs361525 (Alelo A, casos: 0.06 vs. controles: 0.08; $p=0.37$), como para la variante rs1799964 (Alelo C, casos: 0.2 vs. controles: 0.2; $p=0.96$). Las OR asociadas a dichos alelos fueron 0.68 (I.C. 95%= 0.29 – 1.59) y 0.99 (I.C. 95%= 0.58 – 1.67), respectivamente; confirmando la ausencia de asociación.

Conclusión: Nuestros datos sugieren que las variantes genéticas estudiadas no están relacionadas al desarrollo de reestenosis en los sujetos estudiados, y probablemente en nuestra población los factores clínicos sean más determinantes para el desarrollo de reestenosis coronaria post angioplastía que los factores genéticos.

Correspondencia:
Dr. Braulio Bobadilla
brauliobobadilla@gmail.com



Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor gen: are they associated to Stent Restenosis after Coronary Angioplasty?

Multiple factors have been associated to the development of stent restenosis after coronary angioplasty (PCA). including clinical, angiographic, genetic and epigenetic factors. The inflammatory response is genetically determined and it may be the most important factor. Tumor necrosis factor α (TNF α) is a potent mediator of this response at the endothelial wall.

Aim: To determine the association between TNF α genetic polymorphisms and stent restenosis.

Methods: A case-control study was performed in patients submitted to PTCA with stent implantation (bare metal or drug eluting stent) at least 6 months prior to the study. Cases were defined by the presence of $\geq 50\%$ intra stent stenosis. PCR was used for type classification of polymorphisms rs361525 (-238G/A) y rs1799964 (-1031 T/C) of the TNF α gene.

Results: 82 cases and 102 controls were included. No differences were observed in clinical and demogra-

phic variables: age (63.7 ± 10.5 vs. 65.4 ± 9.6 years, $p=0.24$, for cases and controls, respectively), male gender (75 vs. 69%, $p=0.5$), BMI (28.5 ± 3.6 vs. 28 ± 3.8 Kg/m², $p=0.78$) and active smoking (79 vs. 77%, $p=0.7$). In contrast, Diabetes was more frequent in cases than in controls (43.2 vs. 26.5%, $p=0.03$). There was no difference in the relative frequency of mutations of the rs361525 polymorphism (Allele A, 0.06 vs 0.08, $p=0.37$ for cases and controls, respectively) nor for variant rs1799964 (0.2 in both cases and controls). Non significant associations were confirmed by Odd ratios with 0 included in the 95% confidence interval.

Conclusion: No association of genetic polymorphisms of TNF α and stent restenosis was found, which suggests that clinical factors may be more important for the development of post PTCA stent restenosis.

Keywords: Restenosis, Angioplasty, coronary; genetic polymorphisms, tumor necrosis factor α .



Introducción: La cardiopatía coronaria es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial; y la intervención coronaria percutánea (PCI en inglés) con el implante de stent coronario es uno de los procedimientos más utilizados para la revascularización miocárdica en condiciones agudas o crónicas. Desde su introducción ha sido ampliamente aceptada para el tratamiento de la lesión coronaria tanto por su efectividad como por su seguridad. Sin embargo, uno de sus principales inconvenientes es la reestenosis del vaso tratado, con la reaparición de síntomas y necesidad de nuevos procedimientos, terminando muchos de los casos en la cirugía de revascularización miocárdica. Con ello aumentan significativamente los costos financieros para el sistema de salud.

La reestenosis fue un problema común en la era en que se practicaba sólo angioplastia con balón y ocurría en hasta un 50% de los pacientes tratados¹. Con la introducción de los stents BMS (bare metal stent) la incidencia bajó a un 20-30%² y a 5-10% con stents DES³ (drug eluting stent); sin embargo, sigue siendo un problema que no está resuelto.

La fisiopatología de la reestenosis no está plenamente comprendida, y hay ciertos pacientes que tienden a tener mayor riesgo para dicha complicación⁴. Parece ser que el estímulo gatillante de la reestenosis es la cascada de eventos que se suceden con la dilatación por balón (barotrauma) y colocación de stent en la PCI, que provocan una denudación endotelial y hemorragia subintimal⁴⁻⁵. Esto resulta en varios procesos que incluyen proliferación y migración de células de la musculatura lisa vascular, formación de matriz extracelular, e hiperplasia neointimal⁴⁻⁶; además, se pone en marcha una cascada de eventos que se caracterizan por una respuesta inflamatoria que involucra activación de plaquetas, leucocitos, sistema de coagulación-fibrinólisis, factores de crecimiento y citoquinas proinflamatorias⁶⁻⁷. Se ha determinado la participación de diversos factores relacionados con reestenosis, tales como factores clínicos (diabetes mellitus⁸, hipertensión⁹⁻¹¹, historia de reestenosis¹²), y factores angiográficos (diámetro del vaso, longitud de la obstrucción, tipo de stent, fractura de stent).

Existe mucha evidencia para apoyar el papel de los factores genéticos en el riesgo de reestenosis, independiente de las variables clínicas convencionales y muchos estudios se han centrado en la identificación de polimorfismos genéticos asociados a este proceso¹³. La identificación de dichos marcadores, entre los cuales destacan los polimorfismos genéticos relacionados con inflamación, remodelado y función vascular e hiperplasia neointimal, podría ser útil en la estratificación de riesgo de acuerdo a la composición

genética del paciente. Por otro lado, la identificación de polimorfismos genéticos permitiría ayudar a la comprensión de los mecanismos implicados en la reestenosis, y al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Otros factores que han sido invocados recientemente en la reestenosis de stent son los mecanismos epigenéticos. Estos modulan la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN (a través de acetilación de histonas y metilación de ADN)⁵⁻¹⁴. Sin embargo, la contribución de estos factores al desarrollo de reestenosis no está completamente clara.

La respuesta inflamatoria juega un rol fundamental en la reestenosis y las diferencias en la composición genética entre individuos podrían explicar en parte el riesgo de la reestenosis. Una de las principales citocinas que tiene un papel mediador determinante en el inicio, progresión y riesgo asociado a las enfermedades cardiovasculares es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)¹⁵⁻¹⁶. Ha sido documentado el rol de TNF- α en el desarrollo de reestenosis¹⁷, así como también que el gen TNF, que codifica para la citocina pro-inflamatoria, contiene diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) distribuidos a través de su estructura.

El objetivo del presente estudio es identificar si existe relación entre el polimorfismo genético del gen TNF con la presencia de reestenosis coronaria post angioplastia en pacientes chilenos con enfermedad arterial coronaria sometidos a PCI exitosa.

Métodos

Se diseñó un estudio de casos incidentes y controles no pareados. Participaron pacientes con una historia de angioplastia coronaria efectuada al menos seis meses antes, que por razones clínicas fueron referidos para angiografía coronaria.

Se consideran casos pacientes del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, de Temuco, y del Hospital Guillermo Grant Benavente, de Concepción, sometidos previamente a una angioplastia arterial coronaria exitosa al menos 6 meses antes con > 50% de obstrucción en el sitio de la angioplastia. Como controles se incluyeron pacientes sometidos previamente a una angioplastia arterial coronaria exitosa al menos 6 meses antes que tuvieron < 50% de obstrucción en el sitio de la angioplastia. El porcentaje de obstrucción coronaria se realizó por medio de estimación visual o calculado por el computador del angiógrafo.

Se efectuó la genotipificación del polimorfismo rs361525 (-238 G/A) y rs1799964 (-1031 T/C) del gen TNF, mediante PCR en tiempo real usando sondas alelo-específicas (TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life Technologies,



EE.UU.) en un sistema StepOne™ Real-Time (Life technologies).

Análisis estadístico.

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (SD). Para el cálculo de las diferencias entre la media de dos variables continuas se utilizó el test t Student para muestras no pareadas o el test no paramétrico de Mann-Whitney en caso de no seguir una distribución normal (evaluado por el Test de D'Agostino). Las diferencias entre variables no continuas, distribución genotípica, frecuencia alélica y equilibrio de Hardy-Weinberg, se analizaron mediante el método de Chi cuadrado (χ^2). Se evaluó asociación entre reestenosis y polimorfismos con "Odds ratio". Adicionalmente, se realizó análisis estratificado de Mantel-Haenszel para variables potencialmente confusoras. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyó un total de 184 pacientes, 82 como casos y 102 como controles.

En la Tabla N° 1 se resumen los resultados de los parámetros clínicos, historia médica familiar, perfil lipídico y medicación. Sólo el porcentaje de casos con Diabetes Mellitus y el nivel de Hb A1c fueron significativamente mayores en los casos que en los controles. El resto de los parámetros clínicos y bioquímicos fueron comparables entre casos y controles.

En cambio, al comparar entre ambos grupos, se observaron diferencias significativas en relación al tipo de stent utilizado, stent BMS 48,4% reestenosis y para stent DES 20% (OR 3.756, IC 95% 1.34 - 10.50, $p = 0.008$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles respecto a las variantes genéticas estudiadas, tanto para el polimorfismo rs361525 (Alelo A, casos: 0.06 vs. controles: 0.08; $p = 0.37$), como para la variante rs1799964 (Alelo C, casos: 0.2 vs. controles: 0.2; $p = 0.96$). Todas las frecuencias genotípicas fueron consistentes con el equilibrio de Hardy-Weinberg en casos y controles. Las OR asociadas a dichos alelos fueron 0.68 (I.C. 95% = 0.29 - 1.59) y 0.99 (I.C. 95% = 0.58 - 1.67), respectivamente, confirmando la ausencia de asociación (Tabla 2). Se descartó el tipo de stent como una variable de confusión en este estudio mediante un análisis estratificado de Mantel-Haenszel ajustado. Para el Alelo A stent BMS OR: 0.67 (I.C. 95% = 0.25 - 1.25) y DES OR 0.89 (I.C. 95% = 0.09 - 8.98). Para el Alelo C stent

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de casos (reestenosis) y controles (sin reestenosis)

Parámetro	Casos (n = 82)	Controles (n = 102)	Valor P
Edad (años)	63.7 \pm 10.5	65.4 \pm 9.6	0.24
% Sexo masculino	75	69	0.5
P/A (mmHg)	133.8 \pm 21.5	138.3 \pm 25	0.2
Glicemia (mg/dL)	131.11 \pm 64.5	112.3 \pm 31	0.5
HbA1c (%)	6.78 \pm 1.5	6.1 \pm 0.8	0.01
% Dislipidemia	75.6	79	0.59
% Diabetes Mellitus	43.2	26.5	0.03
% Hipertensión	87	90	0.5
IMC (kg/m ²)	28.5 \pm 3.6	28 \pm 3.8	0.78
% Tabaquismo	79	77	0.7
Historia Familiar %			
Diabetes	46	34	0.1
IAM	8	8	0.46
Hipertensión	58.5	53	0.44
Perfil lipídico			
Colesterol total (mg/dL)	170.5 \pm 42.5	172.2 \pm 47.3	0.88
Triglicéridos (mg/dL)	152.2 \pm 124	170.4 \pm 86.2	0.3
HDL (mg/dL)	39.7 \pm 10.7	37.6 \pm 11	0.09
LDL (mg/dL)	103.9 \pm 47.2	104.2 \pm 40	0.64
Medicación %			
Estatinas	86.6	88	0.9
IECA	53.6	51	0.83
Beta bloqueadores	67	71	0.7
ARA II	19.5	29.5	0.33
Diuréticos	19.5	15.7	0.5
Clopidogrel	57	55	0.8
Aspirina	93	95	0.7

BMS OR: 0.68 (I.C. 95% = 0.38 - 1.24) y DES OR 4.71 (I.C. 95% = 0.78 - 28.41).

Discusión

En este trabajo estudiamos la posible asociación entre los polimorfismos del gen TNF -238 G>A y -1031 T>C y el desarrollo de reestenosis coronaria post-angioplastia, confirmada por angiografía en pacientes chilenos con enfermedad coronaria, describiendo además características clínicas y de laboratorio de los respectivos grupos de estudio. En relación a los hallazgos clínicos y de laboratorio, observamos una diferencia significativa en el número de individuos con diabetes en casos respecto de los controles presentando adicionalmente niveles más altos de HbA1c. La diabetes es un importante factor de riesgo de reestenosis⁵⁻⁸. La hipótesis más aceptada de este fenómeno es que la hiperglicemia induce disfunción endotelial y un estado pro-inflamatorio con incremento de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento⁵⁻⁷⁻¹⁸⁻¹⁹; y la insulina está involucrada en la proliferación y migración de células de músculo liso (CML), lo que en conjunto resulta en una extensa formación de neointima y un incremento de



Tabla 2. Distribución genotípica, frecuencias alélicas relativas y Odds ratio (OR) de los SNPs de TNF estudiados en pacientes chilenos con Enfermedad coronaria que presentan (casos) y no presentan (controles) reestenosis.

	SNP		Genotipos		Frecuencias Alélicas	
rs361525(-238 G>A)	GG	GA	AA	G	A	
Casos (n= 82)	89%	11%	0	0.94	0.06	
Controles (n= 102)	84%	16%	0	0.92	0.08	
Valor p		0.65				0.37
OR (IC)			0.68, IC: 0.29 a 1.59			
rs1799964(-1031 T>C)	TT	TC	CC	T	C	
Casos (n= 82)	64.2%	33.3%	2.5%	0.8	0.2	
Controles (n= 102)	63%	35%	2%	0.8	0.2	
Valor p		0.96				0.96
OR (IC)			0.99, IC: 0.58 a 1.67			

la susceptibilidad al desarrollo de reestenosis²⁰⁻²²⁻²³. Por otra parte, los niveles HbA1c constituyen un parámetro que permite evaluar el control glicémico y que a pobres niveles de control se relaciona con una mayor tasa de intervenciones del vaso tratado previamente (TVR)²⁴.

Así también, el proceso inflamatorio que ocurre como respuesta a la lesión vascular durante la angioplastia constituye uno de los factores más importantes en el desarrollo de reestenosis intra-stent²⁵⁻²⁶⁻⁵, considerada una reacción inflamatoria local²⁷. Adicionalmente, ha sido ampliamente descrito que factores genéticos influyen sobre la intensidad de la reacción y el resultado clínico y angiográfico que se presenta posterior a la implantación del stent⁴⁻²⁸⁻²⁷⁻²⁹⁻⁵. Monraats et al.,¹⁷ llevaron a cabo una investigación exhaustiva respecto a factores inflamatorios genéticos asociados a reestenosis en la población del estudio Determinantes Genéticos de Reestenosis (GENetic DEterminants of Reestenosis, GENDER), consistente en 3,104 pacientes tratados mediante PCI, reportando que variantes de cuatro genes se asociaron con un incremento (receptor β 2- adrenérgico) o disminución (CD14, Factor estimulante de colonias 2 y eotaxina) en el riesgo de TVR. Adicionalmente, entre los hallazgos se describió que tres genotipos diferentes de la citoquina inmunosupresora IL-10 podrían considerarse como marcadores de riesgo en el desarrollo de reestenosis³⁰. Un mediador inflamatorio importante que se ha encontrado elevado tras la lesión vascular es TNF- α , fenómeno que ya ha sido demostrado en modelos animales de denudación por balón de la arteria carótida, reportándose entre los efectos un incremento de cuatro veces su expresión génica al compararse arterias le-

sionadas con aquellas sin lesión.³¹ También se ha observado que una disminución en la expresión de TNF- α , ya sea localmente como visto en cultivo de CML, resulta en una inhibición significativa del proceso reestenótico³². Tomando en cuenta el importante rol de la inflamación, y con el objeto de evaluar la posible relación de los SNPs de TNF -863C/A y -308G/A con reestenosis, Koch et al.,²³ realizaron la genotipificación de 1.850 pacientes sometidos a implantación de stent coronario, concluyendo que dichas variantes no estaban asociadas con la condición ni con resultados clínicos adversos posterior a la implantación de stent. Luego, Monraats et al.,¹⁷ en el estudio con pacientes del Proyecto GENDER mostraron que individuos con el genotipo -238A/A (R.R. = 0.59, 95% IC: 0.37 - 0.94) y con el genotipo -1031C/C (R.R. = 0.77, 95% IC: 0.59 - 1.00) requerían frecuentemente menos TVR. Esto último podría deberse a un rol protector de estos SNPs, ya que se ha propuesto que los genotipos TC y CC de rs1799964 se asocian con una disminución de los niveles séricos de TNF- α (P <0.01 y P <0.05, respectivamente)³³. Adicionalmente, Monraats et al.,¹⁷ sugieren en su trabajo que la asociación de ambas variantes con una disminución del riesgo de reestenosis se debería aparentemente a una represión transcripcional, siendo esto apoyado por su estudio paralelo en ratones TNF-knockout. Por otro lado, ellos evaluaron el haplotipo -238G-1031T del gen TNF, encontrando una relación entre este y un aumento del riesgo clínico y angiográfico de reestenosis intra stent (ISR) (RR: 1.33, 95% CI: 1.05-1.69, P=0.02). Esto no estaría en concordancia con nuestros resultados, ya que no evidenciamos asociación entre los dos polimorfismos estudiados y el riesgo



Tabla 3. Distribución de frecuencias entre casos y controles según stent utilizado.

	Total	Restenosis
Stent BMS	159	77
Stent DES	25	5

OR 3.756 (IC 95% 1.34 - 10.50), p= 0.008

de desarrollo de reestenosis, aun cuando debe notarse que el tamaño de muestra utilizado en nuestro caso es considerablemente menor. Además, la etnicidad es otro factor relevante a considerar ya que las poblaciones de ambos estudios son distintas (Caucásicos vs población chilena), aunque las frecuencias alélicas reportadas en ambos estudios muestran una clara similitud. En esta misma línea, como podía esperarse, las frecuencias genotípicas del SNP rs361525 reportadas aquí son similares a lo descrito por Santos et al.³⁴ en un estudio en mujeres chilenas. Por otro lado, nuestros resultados son comparables con los obtenidos en un trabajo llevado a cabo en población Mexicana³⁵, en que se demostró que la distribución de la variante rs361525 era similar en pacientes con y sin reestenosis, no encontrándose asociación. Otros dos estudios evaluaron la posible relación entre el SNP rs1799964 y enfermedad arterial coronaria (EAC) en población tunecina³⁶ y pakistaní,³⁷ respectivamente, describiendo frecuencias genotípicas similares a lo reportado en este trabajo, concluyendo ambos estudios que la variante no jugaría un rol importante en la patogénesis de la enfermedad. Por otro lado, se evidenció la existencia de una pequeña variación en las frecuencias genotípicas descritas en población chilena en este trabajo para los SNPs rs361525 y rs1799964 y

aquellas presentadas en un estudio en población china que buscaba evaluar la participación de TNF- α en la patogenia del accidente cerebrovascular³³.

Con el advenimiento de los stent medicados (DES), la incidencia de reestenosis disminuyó considerablemente de un 20-30% con BMS a un 5-10% con DES³. La tecnología de los DES permite liberar agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, y/o agentes anti-proliferativos en cantidades adecuadas y distribuidas en el sitio de lesión arterial durante el período inicial de curación de 30 días. Los mecanismos fisiopatológicos invocados en la reestenosis de los DES son factores biológicos (resistencia a la droga, reacciones de hipersensibilidad), factores mecánicos (sub-expansión del stent, distribución no uniforme de los strut del stent, fractura del stent, liberación no uniforme de la droga/depósito, descamación del polímero) y, factores técnicos (barotrauma fuera del segmento con stent, brecha stent, placas ateroscleróticas descubiertas residuales)²¹. En nuestro estudio un pequeño porcentaje de pacientes con stent medicados fueron incluidos en el reclutamiento, los que, al ser comparados con los pacientes tratados con BMS presentaron una menor frecuencia de reestenosis.

En nuestro estudio no se ha encontrado asociación entre la reestenosis de stent coronario y los polimorfismos del gen TNF [rs361525 (-238 G/A) y rs1799964 (-1031 T/C)] estudiados, resultados que no variaron al realizar un análisis estratificado por tipo de stent. De acuerdo a los resultados observados, es probable que en nuestra población estudiada los factores clínicos sean más determinantes para el desarrollo de reestenosis coronaria post angioplastia que los factores genéticos.



Referencias

1. FISCHMAN D. L. et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Reestenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
2. FATTORI R, PIVAT. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003; 361: 247–249.
3. ROIRON C, SANCHEZ P, BOUZAMONDO A, LECHAT P, MONTALESCOT G. Drug-eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92: 641–649
4. MONRAATS PS, AGEMA RP, JUKEMA, JW. Genetic predictive factors in reestenosis. *Pathol. Biol.* 2004; 52: 186–195.
5. JUKEMA JW, VERSCHUREN JJ, AHMED TA, QUAX PH. Reestenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012; 9: 53–62.
6. AGEMA WR, JUKEMA JW, PIMSTONE SN, KASTELEIN JJ. Genetic aspects of reestenosis after percutaneous coronary interventions: towards more tailored therapy. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2058–2074.
7. LEE MS, DAVID EM, MAKKAR RR, WILENTZ JR. Molecular and cellular basis of reestenosis after percutaneous coronary intervention: the intertwining roles of platelets, leukocytes, and the coagulation-fibrinolysis system. *J. Pathol.* 2004; 203: 861–870.
8. Gilbert, J., Raboud, J. & Zinman, B. Meta-analysis of the effect of diabetes on reestenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004; 27: 990–994.
9. SINGH M, GERSH BJ, MCCLELLAND RL, HO KK, WILKERSON JT, PENNY WF, et al. Clinical and angiographic predictors of reestenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Reestenosis With Trilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 2727–2731.
10. AGEMA WR, MONRAATS PS, ZWINDERMAN AH, DE WINTER RJ, TIO RA, DOEVENDANS PA, et al. Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1163–1170.
11. CUTLIP DE, CHAUHAN MS, BAIM DS, HO KK, POPMA JJ, CARROZZA JP, et al. Clinical reestenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2082–2089.
12. KASTRATI A, SCHÖMIG A, ELEZI S, SCHÜHLEN H, WILHELM M, DIRSCHINGER J. Interlesion dependence of the risk for reestenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation* 1998; 97: 2396–2401.
13. VERSCHUREN JJW, TROMPET S, POSTMUS I, SAMPIETRO ML, HEIJMANS BT, et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Reestenosis: Results of the GENDER Study. *PLoS ONE.* 2012; 7: e42401.
14. PONS D, TROMPET S, DE CRAEN AJ, THIJSEN PE, QUAX PH, DE VRIES M, et al. Genetic variation in PCAF, a key mediator in epigenetics, is associated with reduced vascular morbidity and mortality: evidence for a new concept from three independent prospective studies. *Heart* 2011; 97: 143–150.
15. MCKELLAR GE, MCCAREY DW, SATTAR N, MCINNES IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6: 410-7.
16. FRAGOSO JM. et al. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. *Gaceta Médica de México.* 2013; 149: 521-530.
17. MONRAATS PS, PIRES NM, SCHEPERS A, AGEMA WR, BOESTEN LS, DE VRIES MR, et al. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in reestenosis development. *FASEB J.* 2005; 19: 1998-2004.
18. ARONSON D, EDELMAN ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev. Endocr. Metab Disord.* 11, 75–86 (2010).
19. ARONSON D, BLOOMGARDEN Z, RAYFIELD EJ. Potential mechanisms promoting reestenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 528–35.
20. BAYES-GENIS A, CONOVER CA, SCHWARTZ RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and reestenosis. *Circ Res.* 2000; 86: 125–30.
21. DANGAS GD, CLAESSEN BE, CAIXETA A, SANIDAS EA, MINTZ GS, MEHRAN R. In-Stent Reestenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1897–907
22. GOMMA AH, ELRAYESS MA, KNIGHT CJ, HAWE E, FOX KM, HUMPHRIES SE. Fox and S. Humphries (2002). The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and-786T> C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent reestenosis. *European heart journal.* 2002; 23: 1955-1962.



23. KOCH W, TIROCH K, VON BECKERATH N, SCHÖMIG A, KASTRATI A. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and reestenosis after coronary artery stenting. *Cytokine* 2003; 24: 161-171.
24. REIMERS B, MOUSSA I, AKIYAMA T, TUCCI G, FERRARO M, MARTINI G, et al. Long-term clinical follow up after succesful repeat percutaneous interventions for stent reestenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186-192.
25. KOZINSKI M, KRZEWINA-KOWALSKA A, KUBICA J, ZBIKOWSKA-GOTZ M, DYMEK G, PIASECKI R, et al. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent reestenosis-comparison with stable and unstable angina. *Inflammation Research* 2005; 54: 187-193.
26. OZER N, TANGUREK B, FIRAT F, OZER S, TARTAN Z, OZTURK R, et al. Effects of drug-eluting stents on systemic inflammatory response in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart and vessels*, 2008; 23: 75-82.
27. JOVILIANO EE, PICCINATO CE, DELLALIBERA-JOVILIANO R, MORIYA T, ÉVORA PR. Inflammatory markers and reestenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts. *Annals of vascular surgery* 2011; 25: 846-855.
28. YAMADA Y. Identification of genetic factors and development of genetic risk diagnosis systems for cardiovascular diseases and stroke. *Circulation Journal* 2006; 70: 1240-1248.
29. SAMPIETRO ML, TROMPET S, VERSCHUREN JJ, TALENS RP, DEELEN J, HEIJMANS BT, et al. A genome-wide association study identifies a region at chromosome 12 as a potential susceptibility locus for reestenosis after percutaneous coronary intervention. *Human molecular genetics* 2011; 20: 4748-4757.
30. MONRAATS PS, KURREEMAN FA, PONS D, SEWGOBIND VD, DE VRIES FR, ZWINDERMAN AH, ET AL. Interleukin 10: a new risk marker for the development of reestenosis after percutaneous coronary intervention. *Genes Immun* 2007; 8: 44-50.
31. CHIENG-YANE P, BOCQUET A, LÉTIENNE R, BOURBON T, SABLAYROLLES S, PEREZ M, HATEM SN. Protease-activated receptor-1 antagonist F 16618 reduces arterial reestenosis by down-regulation of tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase 7 expression, migration, and proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 643-651.
32. LONG G, G WANG L, YB LIN, D WEI, L LIU, L YANG. Important Role of TNF- α in Inhibitory Effects of Radix Sophorae Flavescentis Extract on Vascular Reestenosis in a Rat Carotid Model of Balloon Dilatation Injury. *Planta Med* 2009; 75: 1-7.
33. CUI G, WANG H, LI R, ZHANG L, LI Z, WANG Y, et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 235.
34. SANTOS JL, PATIÑO GA, ANGEL BB, MARTÍNEZ JA, PÉREZ F, VILLARROEL AC, et al. Asociación entre polimorfismos de la región promotora del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa) con obesidad y diabetes en mujeres chilenas. *Revista médica de Chile* 2006; 134: 1099-1106.
35. MARTÍNEZ-RÍOS MA, PEÑA-DUQUE MA, FRAGOSO JM, DELGADILLO-RODRÍGUEZ H, RODRÍGUEZ-PÉREZ JM. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 promoter polymorphisms in Mexican patients with reestenosis after coronary stenting. *Biochemical genetics* 2009; 47: 707-716.
36. GHAZOUANI L, KHALIFA SB, ABBOUD N, ADDAD F, KHALFALLAH AB, BRAHIM N, et al. -308G>A and -1031T>C tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1247-1251.
37. ASIFA GZ, LIAQUAT A, MURTAZA I, KAZMI SA, JAVED Q. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region polymorphism and the risk of coronary heart disease. *The Scientific World Journal* 2013.



Evaluación de la atención a usuarios con enfermedad crónica cardiovascular en Centros de Salud Familiar

María Elena Lagos^a, Alide Salazar^b, Luis Humberto Luengo^c.

a Enfermera, Magister en Enfermería. Doctor[©] en Enfermería Universidad de Concepción, Chile.

b Enfermera-Matrona. Doctora en Enfermería. Profesor Asociado, Facultad de Enfermería, Universidad de Concepción, Chile.

c Profesor de Matemática y Física. Magister en Estadística Aplicada. Universidad de Concepción, Chile.

Financiamiento: Convenio de Desempeño UCO1201 de la Universidad de Concepción para el desarrollo de Tesis de Magister.

Recibido 23 de Marzo 2016 / Aceptado 26 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:99-108^o

Antecedentes: El control de las enfermedades cardiovasculares es un reto para los sistemas de salud.

Objetivo: Determinar si la atención proporcionada por los equipos de salud a usuarios/as con enfermedades cardiovasculares crónicas es congruente con el Modelo de Cuidados Crónicos y explorar su efectividad a través de indicadores de compensación del programa de salud cardiovascular.

Métodos: Se empleó un diseño descriptivo, transversal. Participaron los equipos de salud (9) que otorgan atención a usuarios crónicos (diabéticos e hipertensos) en Centros de Salud Familiar de un Servicio de Salud del Centro Sur de Chile. Se utilizó el instrumento "Evaluación de la atención de enfermedades crónicas" (ACIC) versión 3.5 adaptada al castellano Chileno. Se analizaron los Indicadores de compensación para hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 del programa cardiovascular obtenidos del Resumen

Estadístico Mensual de cada centro de salud.

Resultados: La atención otorgada a usuarios/as con enfermedad crónica fue evaluada como apoyo básico a las enfermedades crónicas. La sección mejor evaluada fue "Organización del Sistema de atención de salud". Las dimensiones con puntajes más bajos fueron "Integración de los componentes del modelo" y "Apoyo a la toma de decisiones". Se observó solo una tendencia a correlación positiva entre la evaluación de la atención otorgada a usuarios/as y los indicadores de compensación para diabetes mellitus tipo 2, no así para hipertensión.

Conclusión: La "Organización del Sistema de atención de salud" fue la sección mejor evaluada del Modelo de Cuidados Crónicos en 9 Centros de Atención Familiar. No se encontró relación estadísticamente significativa con los indicadores de compensación para diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

Correspondencia:

Alide Salazar M.
Facultad de Enfermería, Universidad de Concepción.
Barrio Universitario s/n Concepción, Chile.
alسالاز@udec.cl.



Evaluation of care provided to users suffering from chronic cardiovascular disease at Family Health Centers

Background: Control of cardiovascular disease remains a challenge for health care systems.

Objective: To determine whether care provided by health teams to users suffering from chronic cardiovascular diseases is consistent with the Chronic Care Model, and to explore its effectiveness using compensation indicator from the cardiovascular health programs.

Methods: A descriptive cross-sectional design was used. 9 health teams providing assistance to chronic users (diabetes and hypertension) in Family Health Centers in southern-central Chile were included. We used ACIC version 3.5 adapted to Chilean Spanish to evaluate quality of chronic care. Indicators of compensation for hypertension and diabetes mellitus type 2 defined by national cardiovascular programs were obtained from the monthly statistical summary of each health center.

Results: "Organization of the Healthcare Delivery System" was the best evaluated dimension. The lower scores corresponded to "Integration of Chronic Care Model Components" and "Decision Support". Only a tendency for a positive correlation was found between care given to users suffering from chronic disease and compensation indicators for type 2 diabetes mellitus. No such tendency was observed for hypertension.

Conclusion: "Organization of the Healthcare Delivery System" was the best evaluated dimension of the Chronic Care Model in 9 Health teams delivering care to chronic users in Chile. The relation between chronic care dimensions and compensation indicators for type 2 diabetes mellitus and hypertension was not satisfactory.

Key words: Chronic disease, health care delivery, patient care team.



Introducción: El control insatisfactorio de la presión arterial (PA), de acuerdo a lo recomendado por las guías clínicas (<140/90 mmHg), es un problema persistente en la población hipertensa a nivel mundial^{1,2}, reportándose en Chile un control satisfactorio de la PA que alcanza a un 65% de la población hipertensa³. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, las encuestas poblacionales en muchos países indican que más del 50% de los pacientes no alcanzan el control glicémico⁴, reportándose en Chile un control satisfactorio (HbA1c<7%) del 42% de los diabéticos en control³. En la Región del Bío - Bío, ubicada en el centro-sur chileno, estas cifras se encuentran bajo el promedio nacional, con un 61% para hipertensión y un 41% para diabetes mellitus tipo 2³.

Se ha hecho referencia a numerosos factores como responsables de estos deficientes resultados, que incluyen deficiencias en la organización, seguimiento y tratamiento de la atención de enfermedades crónicas. Ello se debería fundamentalmente a 3 problemas⁵: a) los pacientes pueden estar largos períodos sin que nadie se preocupe por sus condiciones, lo que disminuye la adhesión a las terapias y tratamientos, resultando en mala salud a un costo muy elevado para las familias, los gobiernos y la sociedad⁶; b) el sistema sanitario y los modelos de salud tradicionales están preparados para la atención reactiva de problemas agudos, reagudizaciones y complicaciones, no para la atención proactiva de los enfermos crónicos^{5,6,9}, y c) los profesionales de atención de salud continúan otorgando cuidados de forma rutinaria; la formación, educación y conocimientos de los expertos de la salud de hoy día no son los adecuados para la atención a los enfermos crónicos⁶⁻⁹. Por otra parte, las intervenciones tradicionales (consultas y controles, educación, medicamentos) no han logrado resolver estos problemas, y se prevé que la atención no mejorará con agregar más estrés al sistema actual⁹. Es así como la forma en que se otorgan los cuidados actualmente conlleva a una identificación inadecuada de los usuarios en la población, escasa coordinación entre los servicios que los atienden, evaluación solo de resultados en la población y deficiente calidad en la atención otorgada⁷⁻¹¹.

Rediseñar y reestructurar la atención de salud, ha sido una propuesta de diferentes organizaciones a nivel mundial. Uno de los modelos de gestión de cuidados de enfermedades crónicas más ampliamente utilizado corresponde al Modelo de Cuidados Crónicos (MCC) de Wagner^{12,13}. En Chile, su implementación en establecimientos de atención primaria resulta de una propuesta Ministerial plasmada en los objetivos estratégicos 2011-2020. Este Modelo es un sistema efectivo de entrega de cuidado para la mejora de la

calidad, que busca lograr los mejores resultados, controlar los costos y dar énfasis a investigar la evidencia. Sus metas son mejorar resultados clínicos, de satisfacción y costos, alcanzar la seguridad y lograr relaciones continuas a través de interacciones entre equipos preparados y proactivos y personas informadas y activas^{5,8,10,11}.

Sin embargo, en Chile a la fecha se desconoce en qué medida ha sido implementado en la atención primaria y si la atención de los usuarios crónicos se relaciona con los resultados de compensación propuestos por el Ministerio de Salud.^{10,11}

El objetivo del presente estudio fue determinar si la atención proporcionada por los equipos de un Servicio de Salud a usuarios/as crónicos con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus tipo 2, en el nivel primario de atención, es congruente con el Modelo de Cuidados Crónicos (MCC) y explorar la relación entre la evaluación de la atención otorgada y los indicadores de compensación del programa de salud cardiovascular.

Los resultados de este estudio permitirán, en primer término, identificar áreas de mejoramiento y proponer estrategias, en caso de ser necesario, orientando la toma de decisiones por parte de las autoridades para el mejoramiento de la calidad de la prestación de salud.

Métodos

Se efectuó una Investigación descriptiva y transversal. En el Servicio de Salud estudiado, ubicado en la Región del Bío Bío en Chile, existen 10 Centros de Salud de dependencia municipal y se invitó a participar a todos los equipos de salud cardiovascular (10 equipos) que realizaran atención a usuarios crónicos cardiovasculares en establecimientos de nivel primario.

Criterios de inclusión. Personal del equipo de salud que realizara atención de salud a usuarios crónicos del programa cardiovascular en el nivel primario; autorización por parte del establecimiento de salud para participar en la investigación y haber otorgado su consentimiento informado.

Criterios de exclusión. Encontrarse con licencia médica durante el periodo de recolección de datos y que el establecimiento de salud no dispusiera de la información relativa a los Indicadores de compensación para hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.

Todos los individuos que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en la investigación fueron incluidos (no se efectuó muestreo) (Tabla 1). Cabe men-



Tabla 1. Personal del equipo de salud que realizara atención de salud a usuarios del PSCV y participantes del estudio por Centro de salud

CESFAM	Total integrantes del equipo que realiza atención a usuarios del PSCV	Participantes del estudio
A	10	5
B	25	11
C	20	13
D	15	8
E	20	10
F	25	11
G	25	15
H	15	15
I	15	5
J	5	2
	175	96

cionar que en uno de los Centros de salud sólo 2 miembros del equipo accedieron a participar, por lo que se consideró no incorporar este Centro, ya que estudios previos han mostrado que el número óptimo de participantes debe ser de al menos tres¹⁴.

Mediciones. La evaluación de la atención de enfermedades crónicas usó ACIC versión 3.5: La adaptación al castellano Chileno del "Assessment of Chronic Illness Care 3.5", fue realizada por Arteaga et al.* en Centros de Atención Primaria de la Región Metropolitana en Chile. Consta de 7 sub-escalas o secciones: sección 1: Organización del

Sistema de Atención de Salud, sección 2: Vínculos con la Comunidad, sección 3: Nivel de atención de pacientes, sección 3a: Apoyo al auto-cuidado, sección 3b: Apoyo a la Toma de Decisiones, sección 3c: Diseño del Sistema de Atención, sección 3d: Sistemas de Información Clínica, Integración de los componentes del Modelo de Atención de Enfermedad Crónicas. La interpretación de los puntajes, en cualquier sección o a nivel global es: entre "0" y "2", apoyo limitado a la atención de enfermedades crónicas; entre "3" y "5", apoyo básico a la atención de enfermedades crónicas; entre "6" y "8" apoyo razonablemente bueno a la atención de enfermedades crónicas y entre "9" y "11" atención de enfermedades crónicas totalmente desarrollada.

Para evaluar la efectividad del modelo de atención se usaron indicadores de compensación para hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 del programa cardiovascular: contenidos en el Resumen Estadístico Mensual (REM) de cada establecimiento de salud. Estos indicadores corresponden al porcentaje de usuarios/as con hipertensión arterial compensados (PA<140/90 mmHg) y al porcentaje de usuarios con diabetes mellitus tipo 2 compensados (HbA1c <7 mg/dl).

Recolección de datos. Se realizó con previa autorización del Servicio de Salud, Direcciones de Salud Municipal y Centros de Salud Familiar, durante el segundo semestre del año 2013. Los cuestionarios fueron respondidos de forma individual por los miembros del equipo de salud en sus

Tabla 2. Características Biodemograficas de los individuos participantes del estudio (n=94)

Variable	f	%	
Estamento	Enfermera/o	35	37,2
	Nutricionista	19	20,2
	Médico/a	20	21,3
	Psicólogo	1	1,1
	Asisten Social	4	4,3
	Técnico en Enfermería	15	16,0
Sexo	Femenino	77	81,9
	Masculino	17	18,1
Años de desempeño profesional		Media 10,4 DE 8,5	
	< 5 años	35	37,2
	Entre 5 y 10 años	20	21,3
	Entre 11- 15 años	16	17,0
	Entre 16- 20 años	9	9,6
	>20 años	14	14,9

*Arteaga et al. Validación y aplicación del instrumento ACIC (Assessment of Chronic Illness Care) en centros de atención primaria de la Región Metropolitana (Chile). Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) N° SA07120014.



respectivos lugares de trabajo, previa entrevista para dar a conocer los objetivos del estudio y solicitar su consentimiento informado. Cuando no se encontró a todo el equipo se procedió a solicitar una segunda visita hasta completar la información necesaria.

La información de los indicadores de compensación del programa cardiovascular se solicitó a cada establecimiento.

Consideraciones éticas. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, según informe emitido 11/3/2013, y del Servicio de Salud, según consta en Oficio N°2076. Posteriormente se solicitó autorización a las autoridades de las cuatro Direcciones de Salud Municipal, así como a los respectivos Directores/as de los Centros de Salud. Se tuvieron en cuenta los requisitos éticos que debe contemplar toda investigación científica, según Ezequiel Emmanuel¹⁵.

Procesamiento y análisis de los datos. Se realizó análisis descriptivo con tablas de frecuencias (variables cualitativas), medidas de tendencia central y dispersión (variables cuantitativas) con verificación de normalidad para la variable evaluación de la atención de enfermedades crónicas

(prueba Kolmogorov-Smirnov). Además, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre la evaluación de la atención de enfermedades crónicas y los indicadores de compensación para hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 del programa cardiovascular, de cada centro, acompañando con un gráfico de dispersión. El análisis se realizó con el software SPSS versión 12.0.

Resultados

La Tabla 2 muestra que la mayor proporción de encuestados correspondió a Enfermeros(as), Médicos(as) y Nutricionistas, observándose un predominio del sexo femenino. La duración del desempeño profesional promedio fue 10,4 años (DE 8,5). La variable "evaluación de la atención de enfermedades crónicas", considerando todos funcionarios (n=94), tuvo distribución normal (K-S p=0,20). La Tabla 3 muestra que la atención otorgada fue evaluada como apoyo básico a enfermedades crónicas, con un promedio 5,9 (DE 1,5). La sección mejor evaluada fue "Organización del Sistema de Atención de Salud" con un promedio de 7,2 (DE 1,5), mientras que las secciones con más bajos puntajes fueron "Apoyo a la Toma de Decisiones": 4,8 (DE 2) e "Integración de los Componentes del Modelo": con un 4,7 (DE 1,9). Esta evaluación fue concordante en todos los equipos de salud.

Tabla 3. Puntajes promedios obtenidos en la evaluación de la atención proporcionada a usuarios/as con enfermedad crónica de cada sección de ACIC 3.5 y de ACIC 3.5 global por cada equipo de salud.

Secciones del instrumento ACIC 3.5 Evaluación de la atención proporcionada a usuarios/as con enfermedad crónica.

Equipo de Salud Familiar	Organización del Sistema de atención de salud	Vínculos con la comunidad	Apoyo al autocuidado	Apoyo a la toma de decisiones	Diseño del sistema de atención	Sistema de información Clínica	Integración de los componentes del modelo	ACIC Global
A (n=5)	8,3 (1,6)	8 (2,1)	8,5 (2,2)	7,6 (2,6)	7,8 (2,6)	8,3 (2)	7 (2,7)	7,9 (2,1)
B (n=11)	7,7 (0,9)	8,1 (1,2)	7,4 (1,7)	5,4 (1,8)	6,9 (1)	6 (1,3)	5,7 (1)	6,7 (1)
C (n=13)	8,2 (1,7)	8,3 (2)	7,2 (2)	5,3 (2,1)	6,6 (1,6)	7,1 (1,9)	5,1 (1,4)	6,9 (1,5)
D (n=9)	8 (1)	7,8 (1,3)	6,6 (1,7)	5 (1,5)	6,4 (1,7)	6,3 (1,6)	4,8 (1,9)	6,2 (1,3)
E (n=10)	7,9 (1,2)	6,8 (2,2)	5,6 (2,1)	4,5 (1,8)	6,1 (1,9)	4,8 (1,4)	4 (1,4)	5,6 (1,3)
F (n=11)	6,6 (1,6)	6,5 (1,8)	5 (1)	4,1 (1,8)	5,6 (2)	5,9 (1,5)	4,9 (1,8)	5,3 (1,2)
G (n=15)	6,8 (1,5)	5,7 (2,3)	5 (1,9)	4,4 (2,1)	5,7 (2,2)	5,1 (2,4)	4,3 (2,3)	5,3 (1,8)
H (n=15)	6,3 (1,5)	5,7 (1,9)	4,7 (0,9)	4 (1,6)	5,2 (1,1)	4,9 (1,8)	4,2 (1,5)	4,9 (1)
I (n=5)	5,8 (0,6)	4,2 (1,6)	5 (1,1)	4,3 (1,5)	5,2 (1,6)	5,3 (1,4)	3,6 (2,4)	4,7 (1,2)
Total (n=94)	7,2 (1,5)	6,8 (2,2)	5,8 (2)	4,8 (2)	6,1 (1,8)	5,8 (1,9)	4,7 (1,9)	5,9 (1,5)

Desviación estándar en paréntesis ().

Puntaje entre "0" y "2", se interpreta como apoyo limitado a la atención de enfermedades crónicas; entre "3" y "5", como apoyo básico a la atención de enfermedades crónicas; entre "6" y "8" como apoyo razonablemente bueno a la atención de enfermedades crónicas y entre "9" y "10" como atención de enfermedades crónicas totalmente desarrollada. Las letras del alfabeto representan a cada Centro de Salud Familiar.

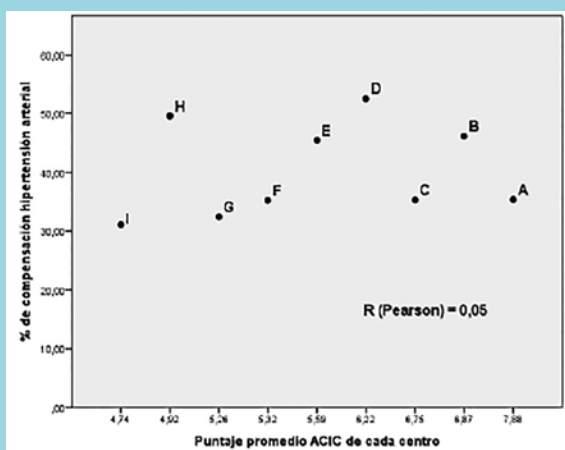


Tabla 4. Distribución numérica y porcentual de los indicadores de compensación para la diabetes mellitus tipo 2 y para la hipertensión arterial, correspondiente al Servicio de Salud.

Centro de Salud Familiar	Población total hipertensa, según prevalencia	Población total diabética según prevalencia	N° de personas con PA < 140/90 mm Hg	N° de personas con HbA1c < 7%	Porcentaje de Compensación Hipertensión arterial	Porcentaje de Compensación Diabetes mellitus 2
A	3572	2003	1263	324	35	16,2
B	5489	2941	2532	787	46	27
C	5785	3036	2042	974	35	32
D	2914	1606	1530	372	53	23
E	5962	3122	2710	855	45	27
F	4162	2383	1467	365	35	15
G	5830	3170	1891	596	32	18,8
H	3989	2111	1977	408	50	19
I	5752	3032	1789	277	31	9,2

Las letras del alfabeto representan a cada Centro de Salud Familiar

Gráfico 1.

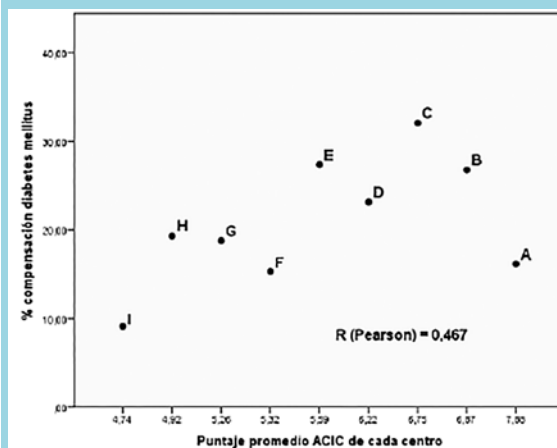


Correlación puntaje promedio de la evaluación de la atención proporcionada a los usuarios/as con enfermedad crónica cardiovascular de cada equipo de salud con porcentaje de compensación de hipertensión arterial.

Por otra parte, los equipos de salud de los Centros representados por las letras A, B, C y D evaluaron la atención otorgada, en forma global, como apoyo razonablemente bueno a la atención de enfermedades crónicas, mientras que el resto de los equipos la evaluó como apoyo básico. La Tabla 4 muestra la distribución numérica y porcentual de los indicadores de compensación para diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial de los diferentes Centros de Salud Familiar que componen las comunas del Servicio de Salud.

La Figura 1 ilustra que no hubo una correlación ($R=0,05$) entre la variable evaluación de la atención proporcionada

Gráfico 2.



Correlación puntaje promedio de la evaluación de la atención proporcionada a los usuarios/as con enfermedad crónica cardiovascular de cada equipo de salud con porcentaje de compensación de diabetes mellitus tipo 2.

a los usuarios/as con enfermedad crónica cardiovascular y la variable de compensación para la hipertensión arterial. En cambio la Figura 2 ilustra una correlación con tendencia positiva ($R=0,0467$) entre la variable evaluación de la atención proporcionada a los usuarios/as con enfermedad crónica cardiovascular y la variable de compensación para la diabetes mellitus tipo 2.

Discusión

Los resultados extraídos de este estudio han permitido, en primer término, examinar el comportamiento de la implementación del Modelo de Cuidados Crónicos en los establecimientos de atención primaria, así como analizar cómo estos resultados se condicen con el MCC y con estudios previos.

Los equipos del Servicio de Salud estudiados evaluaron la atención otorgada en forma global como apoyo básico a la atención de enfermedades crónicas. Ello concuerda con los resultados reportados por autores en Estados Unidos y en México, al describir las pruebas iniciales en la evaluación global^{14,16,17} y con las orientaciones del propio cuestionario, que señalan que es relativamente común que los equipos de salud que comienzan a trabajar con el MCC obtengan un puntaje bajo 5 en algunas, o todas, las áreas. Estos resultados difieren de los obtenidos en Chile por Arteaga et al, en que la mayoría de los puntajes se ubicaron en un nivel bueno.

Con respecto a los puntajes promedios obtenidos en cada una de las secciones del cuestionario, los equipos coinciden en que la sección mejor evaluada es "Organización del Sistema de atención de salud", equivalente a un apoyo



razonablemente bueno a enfermedades crónicas. Estos resultados muestran que existe sintonía con el estudio de validación del instrumento ACIC 3.5 realizado en Chile, en que esta sección también fue evaluada como apoyo razonablemente bueno a las enfermedades crónicas. Ello también coincide con resultados obtenidos en investigaciones realizadas en Estados Unidos y Suiza¹⁶⁻¹⁸. Ello puede deberse a que este componente es una parte importante del modelo que se refiere a la utilización de liderazgo y la oferta de incentivos para mejorar la calidad de la atención¹⁹. En Chile, en particular, el mayor puntaje obtenido en la evaluación en esta sección puede responder a una serie de esfuerzos que se han realizado para la prevención y control de las enfermedades no transmisibles y la consolidación de las Políticas públicas destinadas a mejorar las enfermedades crónicas¹¹.

La segunda sección mejor evaluada correspondió a “Vínculos con la Comunidad”, también categorizada como apoyo razonablemente bueno a enfermedades crónicas. Estos resultados son concordantes con los encontrados por otros estudios¹⁶⁻¹⁸. Ello podría deberse a que esta sección incluye el sistema de salud descrito anteriormente, como también las familias y los hogares, los empleadores, las organizaciones religiosas, el entorno físico y social, los distintos tipos de organizaciones comunitarias y los servicios sociales y educativos, entre otros actores¹⁹. En Chile, esta buena evaluación podría reflejar los esfuerzos del país en incorporar recursos e innovación a la atención primaria, desde la atención con enfoque de salud familiar, como el trabajo en red vinculado con las comunidades, Consejos de Desarrollo, Comités de Salud locales grupos de autoayuda, entre otros¹¹.

La sección “Diseño del Sistema de Atención” fue considerada, en forma general, como apoyo razonablemente bueno a las enfermedades crónicas. Estudios realizados en Holanda, Suiza y Brasil, comparten en que esta sección se encuentra apoyada razonablemente bien^{18,20,21}. Esta sección involucra la necesidad de una gestión eficaz de la atención de las enfermedades crónicas, que implica cambios en la organización del sistema para realinear la prestación de atención²¹. No obstante, la mitad de los equipos consideró esta área con un desarrollo básico, lo cual se condice con estudios realizados en Estados Unidos, México y Chile^{14,16,17}. Es así como se revela la necesidad de mejorar concretamente en lo que respecta a los componentes sistema de citación de pacientes crónicos, vistas domiciliarias para la atención de enfermedades crónicas, continuidad de la atención, seguimiento de los pacientes en los diferentes niveles

de atención de salud y estratificación de riesgo, entre otros. De acuerdo con ello, es imprescindible capacitar a los equipos de salud para que asuman el rol y liderazgo necesario para enfrentar las enfermedades crónicas, anticipándose a los problemas y realizando seguimiento para que el paciente reciba un cuidado efectivo.

La sección “apoyo al autocuidado”, fue evaluada como apoyo básico a las enfermedades crónicas. Ello puede deberse a que los equipos consideran que el soporte al autocuidado proporcionado a los usuarios/as está débilmente desplegado, así como también creen que el apoyo a la resolución de inquietudes de los pacientes y familiares se encuentra solo básicamente desarrollado. También responden a que falta desarrollar intervenciones efectivas para el cambio de conducta y el apoyo de pares. Resultados similares se encontraron en estudios realizados en Chile, Holanda y Suiza^{18,20}.

La sección “Sistema de Información Clínica” fue evaluada como apoyo básico a las enfermedades crónicas. Este resultado se debe principalmente a que los equipos consideran que falta desarrollo de la implementación de listas o directorios de pacientes con patologías específicas; asimismo, es necesario mejorar la retroalimentación entre los equipos de salud. Lo anterior es inquietante, ya que en Chile se han experimentado mejoras para disponer de tecnologías de información que permitan identificar a la población en riesgo, así como también organizar la atención, monitorear la respuesta al tratamiento y evaluar los resultados. Sin embargo, estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio realizado en Brasil²¹, en donde esta sección fue la más débil. Los sistemas de información clínica organizan la información sobre pacientes individuales y poblaciones para ayudar a identificar necesidades, planificar la atención en el tiempo, dar seguimiento a las respuestas al tratamiento y evaluar los resultados de salud. Por ello, son el corazón de un Modelo efectivo de Cuidados Crónicos¹⁹.

Por último, las secciones con más bajos puntajes, fueron “Apoyo a la toma de decisiones” e “Integración de los componentes del modelo” y se categorizaron como apoyo básico a las enfermedades crónicas. Respecto de la sección “Apoyo a la Toma de Decisiones”, los resultados encontrados pueden deberse principalmente a que los equipos de salud consideran básicamente desarrollada la participación de los especialistas en el mejoramiento de la atención, la capacitación de los equipos de atención a enfermedades crónicas, las guías clínicas y la información a los usuarios/as con enfermedad crónica. De este modo, esta área se convierte en una de las más débiles y que requiere de



fortalecimiento. Para ello es preciso incorporar más especialistas, capacitar respecto de la mejor forma de atención y aplicar guías de práctica clínica con protocolos integrados y basados en la evidencia. También se requieren equipos de trabajo que cuenten con la colaboración de otras disciplinas.

En relación a la sección “Integración de los Componentes del Modelo”, los hallazgos encontrados orientan a que, al momento de planificar mejoras, se consideren no solo aquellos aspectos débiles o básicos, sino todos los aspectos del Modelo de Cuidados Crónicos, con el propósito de mejorar resultados y controlar costos^{10,20}. Lo señalado se sustenta en las sugerencias propuestas en estudios preliminares de diversos países que han levantado información respecto de la forma de otorgar cuidados a usuarios/as con enfermedad crónica, así como también en la proyección de intervenciones para optimizar la atención proporcionada¹⁶⁻²³.

Con respecto a los indicadores de compensación para la diabetes mellitus tipo 2 y para la hipertensión arterial, se pudo observar que hubo Centros de Salud Familiar que se ubicaron bajo la meta establecida para lograr una cobertura efectiva en diabetes mellitus tipo 2, según prevalencia y antecedentes epidemiológicos[£]. Sin embargo, el resto del establecimiento dio cumplimiento a lo programado para esta afección. Con respecto a la hipertensión arterial se observó que sólo la mitad de los Centros de Salud Familiar alcanzaron a dar cumplimiento a la meta propuesta, dejando de manifiesto la necesidad de mejorar la cobertura efectiva de la hipertensión arterial en este Servicio de Salud. Ello da cuenta de que, si bien se ha aumentado el número de personas bajo control compensadas, todavía este porcentaje es insuficiente²⁴. Es imprescindible tomar medidas, ya que el cumplimiento de los indicadores de compensación es insuficiente para el cumplimiento con los objetivos sanitarios propuestos para el 2011-2020, (estrategia N° 2, respecto del incremento de la proporción de personas con diabetes mellitus e hipertensión arterial controlada y del Plan de acción mundial sobre las Enfermedades No Transmisibles²⁵).

Con relación a los equipos, es posible identificar que los centros A, B, C y D se caracterizan por evaluar la atención otorgada como apoyo razonablemente bueno y por presentar al menos un indicador de compensación (diabetes mellitus y/o hipertensión arterial) sobre la meta comunal, a diferencia del resto de los centros que evaluó la atención como apoyo básico y presentó sólo un indicador de compensación (diabetes mellitus o hipertensión arterial) sobre la meta comunal.

Respecto de la relación entre la evaluación de la atención proporcionada por los equipos de salud a usuarios/as con enfermedad crónica cardiovascular y los indicadores de compensación para diabetes mellitus e hipertensión arterial, se encontró una correlación solo con tendencia positiva, para diabetes mellitus. Un estudio realizado en Australia, reportó una relación estadística entre la evaluación de la atención proporcionada, medida a través del ACIC, con la calidad de la atención en diabetes²⁶. Otros estudios con participación de usuarios diabéticos han reportado una relación significativa entre la puntuación ACIC y la hemoglobina A1c, mediada por el autocuidado²⁷ y también entre los componentes de MCC y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular²⁸. La diferencia con los hallazgos del presente estudio puede deberse a que en los estudios citados la variable respuesta fue estudiada de forma individual y no como variable resumen a nivel de los centros de salud.

Estos resultados sugieren incorporar en futuras investigaciones otras variables relacionadas con la calidad de la atención como edad, sexo, la percepción de los usuarios/as con enfermedad crónica, autocuidado, forma de control de los parámetros de compensación y capacitación de los equipos, entre otras²³.

En cuanto a limitaciones, cabe mencionar que no fue posible obtener los datos de un número importante de integrantes de los equipos de salud cardiovascular, generando un posible sesgo de selección²⁹. Algunas de las razones que impidieron su participación fueron: falta de tiempo de los profesionales para responder el cuestionario, profesionales con licencia médica durante el periodo de recolección de datos, desvinculación en algunos Centros de Salud durante el periodo de estudio y paralizaciones de tipo gremial. Por lo tanto, los datos se obtuvieron de una muestra relativamente pequeña, lo que significa que otros equipos de comunidades rurales o situados en otras regiones pueden mostrar un patrón diferente de resultados. En conclusión, la atención proporcionada a los usuarios/as con enfermedad crónica cardiovascular fue evaluada como apoyo básico a las enfermedades crónicas, sin encontrarse relación estadísticamente significativa con los indicadores de compensación para diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

Agradecimientos: Las/os autoras/es agradecen el patrocinio otorgado por el Servicio de Salud en donde se realizó el estudio y al Dr. Oscar Arteaga, por facilitar la versión adaptada al Castellano Chileno del Cuestionario Assessment of Chronic Illness Care (ACIC-EVACE).

£ Metas de compensación por comuna. Números romanos (I al IV) representan a cada comuna. I: CESFAM A, B, I; II: CESFAM G; III: CESFAM C, D, F, J; IV: CESFAM E, H. Meta de compensación para diabetes mellitus tipo 2: I 26%; II 18,8%; III 22,4% y IV 19,4%. Meta de compensación para hipertensión arterial: I 35%; II 39,4%; III 41,7% y IV 48,8%. DEIS. MINSAL. MANUAL DE INSTRUCCIONES REM 2013. SERIE P.



Referencias

1. CHOW CK, TEO KK, RANGARAJAN S, ISLAM S, GUPTA R, AVEZUM A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310:959-68.
2. CHACÓN J, SANDOVAL D, MUÑOZ R, ROMERO T. Evaluación del control de la presión arterial y la adherencia terapéutica en hipertensos seguidos en el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV). Asociación con características clínicas, socioeconómicas y psicosociales. *Rev Chil Cardiol*. 2015; 34: 18-27.
3. SEREMI DE SALUD REGIÓN DEL BIOBÍO. Atlas de salud 204 Región del Bío-Bío [Internet]. Concepción: Departamento de Salud Pública y Planificación Sanitaria; 2014 [citado 20 julio 2016]. 102 p. Disponible en: www.seremidesaludbiobio.cl/epidemiologia/archivos/2014/AtlasSalud.pdf
4. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. CONTROL DE LA DIABETES [Internet]. Washington, DC: OPS; 2015 [citado 17 agosto 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/world-health-day/?page_id=7972&lang=es
5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Preparación de los profesionales de la atención de salud para el siglo XXI: el reto de las enfermedades crónicas [Internet]. Ginebra: OMS; 2005 [citado 30 marzo 2015]. 73 p. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9243562800_spa.pdf
6. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Modelo de Atención Integral en Salud. Serie Cuadernos Modelo de Atención N° 1 [Internet]. Santiago, Chile: Subsecretaría de Redes Asistenciales/ División de Gestión de la Red Asistencial/MINSAL; 2005. [citado 17 julio 2015]. 27 p. Disponible en: <http://www.minsal.gob>
7. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD/PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. Prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital [Internet]. Ginebra: OMS; 2005. [citado 12 junio 2015]. 30 p. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/
8. CONSEJO INTERNACIONAL DE ENFERMERAS. Servir a la Comunidad y garantizar la calidad: Las enfermeras a la vanguardia de los cuidados de las enfermedades crónicas [Internet]. Ginebra: Consejo Internacional de Enfermeras; 2010 [citado 17 julio 2015]. 75 p. Disponible en: <http://www.icn.ch/es/publications/2010-delivering-quality-serving-communities-nurses-leading-chronic-care/>
9. CONSEJO INTERNACIONAL DE ENFERMERAS. Unió a la lucha contra las enfermedades crónicas [Internet]. Ginebra: Consejo Internacional de Enfermeras; 2010. [citado 20 julio 2015]. Disponible en: <http://www.icn.ch/es/news/icn-press-releases-2010/comunicado-de-prensa-del-cie-2010-683.html>
10. MINISTERIO DE SALUD. METAS 2011-2020. Elige vivir sano. Estrategia nacional de salud para el cumplimiento de los objetivos sanitarios para la década 2011-2020: [Internet]. Santiago, Chile: MINSAL; 2011 [citado 25 agosto 2015]. 347 p. Disponible en: <http://www.minsal.cl.portal/url/item/c4034eddb96ca6de0400101640159b8.pdf>
11. MINISTERIO DE SALUD. Manual de apoyo a la implementación del Modelo de Atención Integral de Salud con enfoque Familiar y Comunitario en establecimientos de Atención Primaria Subsecretaría de Redes Asistenciales División de Atención Primaria Departamento de Diseño y Gestión de APS. [Internet]. 2008. [citado 25 agosto 2015]. Disponible en: <http://www.minsal.cl>.
12. WAGNER EH, AUSTIN BT, DAVIS C, HINDMARSH M, SCHAEFER J, BONOMI A. IMPROVING CHRONIC ILLNESS CARE: Translating Evidence Into Action. *Health Affairs*. 2001; 20:64-78.
13. WAGNER EH, SANDHU N, COLEMAN K, PHILLIPS KE, SUGARMAN JR. Improving care coordination in primary care. *Med Care*. 2014; 52:S33-8.
14. BONOMI AE, WAGNER EH, GLASGOW RE, VON KORFF M. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC): A Practical Tool to Measure Quality Improvement. *Health Serv Res*. 2002; 37:791-820.
15. RODRÍGUEZ E. Comités de Evaluación Ética y Científica para la Investigación en Seres Humanos, propuestos por Ezekiel Emanuel. *Siente Requisitos Éticos. Acta Bioética*. 2004; 10: 37-48.
16. SOLBERG LI, CRAIN AL, SPERL-HILLEN JM, HROSKOSKI MC, ENGBRETSON KI, O'CONNOR PJ. Care Quality and Implementation of the Chronic Care Model: A Quantitative Study. *Ann Fam Med*. 2006; 4:310-6.
17. BARCELÓ A, CAFIERO E, DE BOER M, MESA AE, LOPEZ MG, JIMÉNEZ RA, et al. Using collaborative learning to improve diabetes care and outcomes: the VIDA project. *Prim Care Diabetes*. 2010;4:145-53.
18. CRAMM JM, STRATING MM, TSIACHRISTAS A, NIEBOER AP. Development and validation of a short version of the Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) in Dutch Disease Management Programs. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2011 [cited 17 agosto 2016]; 9:49. Disponible en: <http://www>.



- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726439
19. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Cuidados innovadores para las condiciones crónicas: Organización y prestación de atención de alta calidad a las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas. Washington, DC: OPS; 2013.
 20. STEURER-STEY C, FREI A, SCHMID-MOHLER G, MALCOLM-KOHLER S, ZOLLER M, ROSEMANN T. THE GERMAN version of the Assessment of Chronic Illness Care: instrument translation and cultural adaptation. *J Eval Clin Pract*. 2012;18:1-4.
 21. COSTA KC, CAZOLA LHO, TAMAKI EM. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC): avaliação da aplicabilidade e resultados. *Saúde debate*. 2016; 40:106-117.
 22. TSAI AC, MORTON SC, MANGIONE CM, KEELER EB. A Meta-Analysis of Interventions to Improve Care for Chronic Illnesses. *Am J Manag Care*. 2005; 11: 478-488.
 23. FREI A, SENN O, CHMIEL C, REISSNER J, HELD U, ROSEMANN T. Implementation of the chronic care model in small medical practices improves cardiovascular risk but not glycemic control *Diabetes Care*. 2014; 37: 1039-47.
 24. GOBIERNO DE CHILE. Subsecretaría de salud pública división prevención y control de enfermedades. Dpto. Enfermedades no transmisibles implementación del enfoque de riesgo en el programa de salud cardiovascular. [Internet]. 2009 [citado 25 abril 2015]. Disponible en: <http://www.minsal.cl./portal/ur-1/787e4765248bc9e0e04001011f0172b5.pdf>.
 25. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. Ginebra: OMS. [Internet] 2014. [citado 12 octubre 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/es/>
 26. SI D, BAILIE R, CONNORS C, DOWDEN M, STEWART A, ROBINSON G, et al. Assessing health centre systems for guiding improvement in diabetes care. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2005 [cited 17 agosto 2016]; 5:56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1208882/>
 27. PARCHMAN ML, PUGH JA, WANG CP, ROMERO RL. Glucose control, self-care behaviors, and the presence of the chronic care model in primary care clinics. *Diabetes Care*. 2007; 30:2849-54.
 28. PARCHMAN M, KAISSI AA. Are elements of the chronic care model associated with cardiovascular risk factor control in type 2 diabetes? *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2009;35:133-8.
 29. HERNÁNDEZ B, VELASCO-MONDRAGÓN HE. Encuestas transversales. *Salud pública Méx*. 2000;42: 447-455.



Factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo ULTRASEPT®, en pacientes con fibrilación auricular sometidos a cierre percutáneo de orejuela izquierda

Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Dante Lindefjeld, Nicolás Veas, José Luis Winter, Alberto Fuensalida, Gonzalo Martínez, Osvaldo Pérez, Samuel Córdova, Alejandro Martínez

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Terapia Endovascular del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 18 de Abril 2016 / Aceptado 11 de Julio 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:109-117

Introducción: El cierre percutáneo de orejuela izquierda con dispositivos percutáneos (CPOI) ha demostrado ser útil en la prevención de embolia arterial como alternativa al tratamiento anticoagulante (TACO) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Sin embargo, en las primeras semanas post implante, existe el riesgo de formación de trombos sobre el dispositivo.

Objetivos: Describir e Identificar los factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo posterior al cierre de orejuela izquierda.

Métodos: Se incluyeron 15 pacientes con FANV y alto riesgo hemorrágico, sometidos a CPOI con dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN), en el Hospital Clínico de la Universidad Católica, entre Abril 2013 y Junio 2014. A todos se les realizó ecocardiograma transesofágico (ETE) al primer, tercer y sexto mes post implante. Todos los pacientes recibieron aspirina en forma permanente y TACO por 45 días el que se reemplazó por clopidogrel hasta el sexto mes post implante. Se analizaron parámetros clínicos y ecocardiográficos en forma retrospectiva para identificar los factores de riesgo asociados a la formación de trombos sobre el dispositivo.

Resultados: La edad promedio de los pacientes fue 77 ± 8 años, 73% de sexo masculino. El 80% tenía FA permanente y 20% FA paroxística. EL Score de CHA2DS2VASc promedio fue de 5 (mínimo 3, máximo 8 puntos). En 4 pacientes (26.6%), encontramos

trombos en el dispositivo en el seguimiento con ETE (1 paciente al primer mes y 3 al tercer mes), sin consecuencias clínicas. Al comparar los pacientes que formaron trombos con el resto, no hubo diferencias en las variables clínicas (edad, sexo, Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia, Tabaquismo, Insuficiencia Renal, AVE previos), ni en las variables ecocardiográficas estudiadas, como el área de la aurícula izquierda (AI), contraste espontáneo en la AI, insuficiencia mitral ni cierre incompleto de orejuela (medida por la existencia de flujo peridispositivo). Sin embargo, los pacientes con trombos presentaron CHA2DS2VASc score más alto (7.1 vs 4.7; $p=0.001$) y fracción de eyección (FE) más baja (43% vs 55%; $p=0.001$). En la curva ROC de CHA2DS2VASc para predecir una mayor probabilidad de formación de trombos, un valor >6 obtiene una sensibilidad de un 100% y una especificidad de un 80%. En nuestro seguimiento clínico de 2 años \pm 5.7 meses posterior al implante, 1 paciente tuvo un AVE isquémico identificando como fuente enfermedad carotídea (no tenía trombos en el dispositivo). El resto de los pacientes se mantienen asintomáticos.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el CHA2DS2VASc score (>6) y la fracción de eyección baja, fueron factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo de cierre de orejuela. Este hallazgo debería confirmarse en series más grandes dado que podría cambiar la estrategia de anticoagulación post implante.

Correspondencia:

Manuel Méndez L
División de Enfermedades Cardiovasculares -
Pontificia Universidad Católica de Chile.
mamendez@uc.cl



Risk factors for thrombus formation on the ULTRASEPT® device in patients with atrial fibrillation being submitted to left atrial appendage closure

Background: Percutaneous closure of the left atrial appendage (LAA) has been shown to be useful in the prevention of arterial embolism as an alternative to oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. However, thrombus formation may develop in the first weeks following device implantation/

Aim: to identify risk factors for thrombus development on devices used for LAA closure.

Methods: 15 patients with non valvular AF and high risk for anticoagulant treatment were included. Patients received an Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) between April 2013 and June 2014. Transesophageal echocardiography was performed in all patients 1, 3 and 6 months post implant. All patients received aspirin permanently and acenocumarol for 45 days, followed by clopidogrel until 6 months post implant.

Results: Mean age was 77 years old (SD 8). 73% were males. AF was permanent in 80% and paroxysmal in 20%. Mean CHA₂DS₂VASc was 8 (range 3 to 8). Thrombus were revealed by TEE in 4 patients (26.6%), at 1 month (1 patient) and at 3 months post implant (3 patients). No complications occurred in

these patients. Clinical variables (age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking habit, renal failure and prior strokes) were no different in patients with or without thrombus. The same was true for left atrial size, mitral insufficiency or incomplete closure of LAA. In contrast, patients with thrombus formation had a higher CHA₂DS₂VASc score (7.1 vs 4.7, p=0.001 and a lower LV ejection fraction (43% vs 55%, p=0.001). A CHA₂DS₂VASc score \geq 6 was 100% sensible and 80% specific for thrombus formation (ROC curve). After a follow-up of 24 ± 5 months only 1 patient had an ischemic cerebro-vascular event which was attributed to carotid artery disease (the patient had no evidence of device thrombus). All other patients remain asymptomatic.

Conclusion: A CHA₂DS₂VASc score $>$ 6 and a low ejection fraction were risk factors for thrombus formation on LAA closing device. Confirmation of these findings in a larger series of patients could lead to a change in anticoagulant strategy following the implantation of devices to close the LAA

Keywords: Atrial fibrillation, Device, Thrombus, Left Atrial Appendage, Occlusion



Introducción: El accidente vascular encefálico (AVE) es la complicación más grave en los pacientes con fibrilación auricular, con un riesgo anual entre 1.9 y 18.2%¹. El tratamiento anticoagulante oral (TACO) con antagonistas de vitamina K (VKA) o los llamados nuevos anticoagulantes orales están recomendado en pacientes con CHA2DS2VASc > 1 reduciendo así el riesgo de embolía². Sin embargo, el rango terapéutico de los VKA es estrecho y las hemorragias son un efecto colateral eventualmente grave, que no se ha reducido sustancialmente con el uso de los nuevos anticoagulantes orales. Esto es especialmente relevante en pacientes con alto riesgo hemorrágico reconocidos, entre otras formas, por el score HAS-BLED (> 3) y que evalúa la presencia de hipertensión, enfermedad renal crónica, función hepática alterada, antecedentes de AVE, antecedentes de hemorragias, INR lábil, edad > 65 años, consumo de alcohol, uso de antiplaquetarios o de antiinflamatorios no esteroideos.³

Por otra parte, alrededor del 90% de las embolias generadas durante fibrilación auricular no valvular (FANV) provienen de la orejuela izquierda (OI),⁴ por lo que la exclusión ya sea quirúrgica o percutánea de este apéndice tiene un sustrato fisiopatológico obvio. En el caso de este último procedimiento, el uso de un periodo de anticoagulación o de doble terapia antiagregante plaquetaria ha sido recomendado por los fabricantes y avalado por los estudios iniciales de estos dispositivos, aun cuando la presencia de trombos sobre el dispositivo no se ha asociado claramente a más eventos embólicos. Dado lo anterior, parece necesario determinar factores de riesgo de embolia evitando así exponer al paciente, ya sea a un riesgo hemorrágico innecesario o embólico inaceptable.

Pacientes y métodos

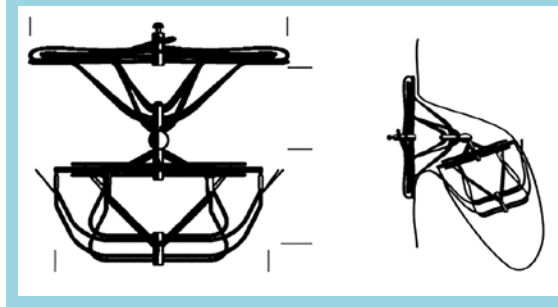
a) Procedimiento

Se incluyeron 15 pacientes con FANV, de relativo alto riesgo embólico (CHA2DS2VASc > 1) y hemorrágico (HAS-BLED > 3), sometidos a cierre percutáneo de orejuela izquierda (CPOI) entre Abril del 2013 y Junio del 2014 con el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) en el Hospital Clínico de la Universidad Católica (HCUC). Esta serie corresponde a la primera experiencia en humanos con este dispositivo. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del HCUC y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado donde se les explicó el tipo de procedimiento y los riesgos asociados.

El dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) es un dispositivo de bulbo y platillo, con un sistema de articulación dual en el centro que permite un fácil despliegue y

completa recuperabilidad, asegurando una adecuada posición y cierre de la OI. También permite que el dispositivo sea posicionado y re-posicionado cuantas veces sea necesario para asegurar su adecuada instalación (Figura 1).

Figura 1. Dispositivo Ultrasept® (Cardia Inc., Eagan, MN)



Los procedimientos se realizaron bajo sedación profunda, intubación y conexión a ventilación mecánica, guiados por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica (ETE) 2D y 3D en tiempo real. La vía de acceso fue la vena femoral derecha a través de una vaina 10F o 13 F, (dependiendo del tamaño del dispositivo). Se accedió la aurícula izquierda por punción transeptal con técnica habitual y heparinización completa posterior. Una vez canulada la orejuela izquierda, se realizó una inyección de contraste yodado mediante un catéter para identificar la anatomía, tamaño y precisar la zona de anclaje (landing zone). El dispositivo se liberó según la recomendación del fabricante para cubrir y excluir completamente el ostium de la orejuela izquierda (Figuras 2, 3 y 4).

Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico (AAS) en forma permanente y TACO por 45 días, que se reemplazó por clopidogrel hasta 6 meses de acuerdo a las recomendaciones de la empresa.

b) Recolección de Datos:

Desde las fichas clínicas electrónicas, exámenes de laboratorio realizados y contacto con médicos tratantes, obtuvimos los datos clínicos de los pacientes. Se calculó los scores de CHADS², CHA2DS2VASc y HAS-BLED en todos los pacientes de forma retrospectiva.

Previo al procedimiento, se realizaron ecocardiogramas de superficie y ETE 2D y 3D, para excluir trombos intracardíacos y obtener características basales que pudieran estar relacionadas con la formación de trombos: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), tamaño de la aurícula izquierda (AI), insuficiencia mitral y presencia de “contraste espontáneo” intraauricular.

Figura 2. Inyección de contraste en la Orejuela Izquierda. Medición del Ostium y el "Landing Zone" bajo radioscopia (izquierda) y en ecocardiograma transesofágico (derecha)

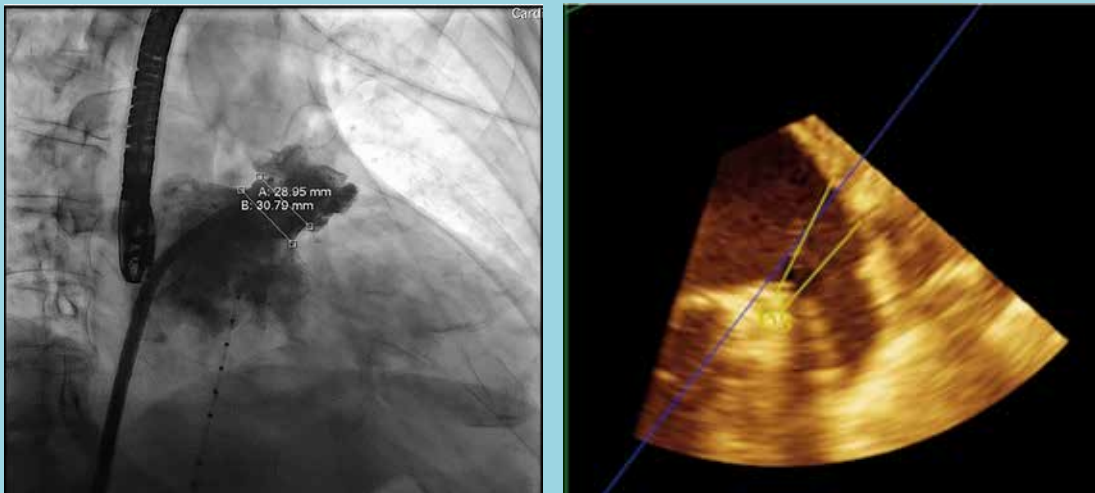


Figura 3. Liberación de dispositivo en OI (izquierda) e inyección de contraste para verificar posición y cierre adecuado de ésta (derecha)



Durante el procedimiento, el ecocardiograma transesofágico (ETE) 2D y 3D ayudó para la liberación y posicionamiento seguro del dispositivo (Figura 2 y 4). El seguimiento con ETE fue realizado al primer, tercer y sexto mes para documentar la posición del dispositivo, el flujo residual de la OI a la AI, la ausencia de derrame pericárdico y la presencia de trombos en el dispositivo.

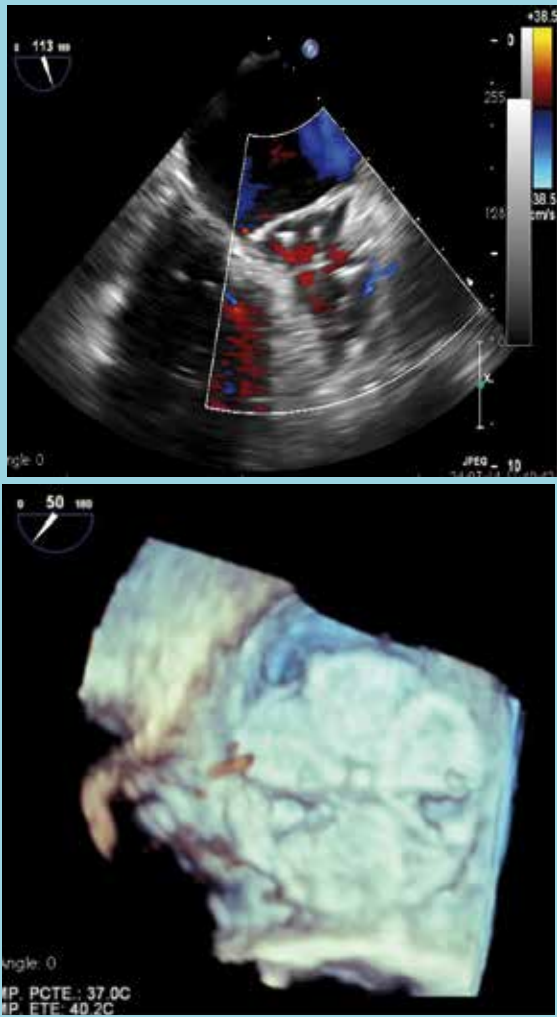
c) Estadística:

Los datos estudiados en nuestra serie de pacientes se presentan como media \pm desviación standard para las variables continuas con distribución normal, como mediana y valor mínimo y máximo para aquellas con distribución no

normal, y con porcentajes para las variables categóricas. Se realizaron comparaciones entre el grupo con presencia de trombos versus aquellos que no formaron trombos en el seguimiento, empleando la prueba t de Student-Fisher para variables continuas con distribución normal y test U. Mann Whitney para aquellas con distribución no paramétrica, la prueba de X2 para comparar las variables categóricas, y la curva ROC para determinar el mejor valor de predicción (sensibilidad y especificidad) con los score de CHADS2, CHA2DS2VASc y HAS-BLED para la presencia de trombos. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Los datos fueron analizados con el software SPSS (versión 19, IBM Corp., Somers, New York).



Figura 4. Procedimiento guiado bajo Ecocardiograma Transesofágico con imágenes en 2D y 3D



Resultados

La media de edad fue 77 años \pm 8 y 73% eran de sexo masculino. Un 80% tenía FA permanente (12 pacientes) y 20% FA paroxística (3 pacientes). El score de CHA2DS2VASc promedio fue de 5 (mínimo 3, máximo 8 puntos). Todos los pacientes tenían FA de origen no valvular (Tabla 1). No hubo complicaciones asociadas al procedimiento.

En todos los pacientes se obtuvo seguimiento ecocardiográfico con ETE 2D y 3D al primer, tercer y sexto mes, y clínico (promedio 2 años \pm 5,7 meses). En este seguimiento se evaluó la presencia del dispositivo en la OI, derrame pericárdico, formación de trombos y flujo peridispositivo. Un paciente presentó embolia de dispositivo, pesquisada en el control del día 30 (arteria iliaca derecha, recuperación con lazo). En un paciente se observó derrame pericárdico severo al mes de seguimiento, el cual se interpretó como secundario a insuficiencia renal y de causa urémica, resolviéndose completamente posterior a la mejoría de ésta. En 4 pacientes (26.6%), encontramos trombos sobre el dispositivo (1 paciente al mes y 3 a los 3 meses). En 1 paciente hubo un AVE en el seguimiento, identificando una enfermedad carotídea como su causa y no teniendo trombos en el dispositivo ni flujo periprotésico. En 10 pacientes (66%) hubo flujo residual peridispositivo, sin embargo, en sólo 1 paciente fue $>$ a 5 mm.

Cuando se compararon las características de los pacientes con trombos en el dispositivo versus los que no lo presentaban, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables clínicas estudiadas: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, insuficiencia renal, cardiopatía

Figura 5. Imágenes de Trombos (Flechas blancas) sobre el dispositivo de cierre de OI durante el seguimiento con ETE 2D (a izquierda) y 3D (a derecha)

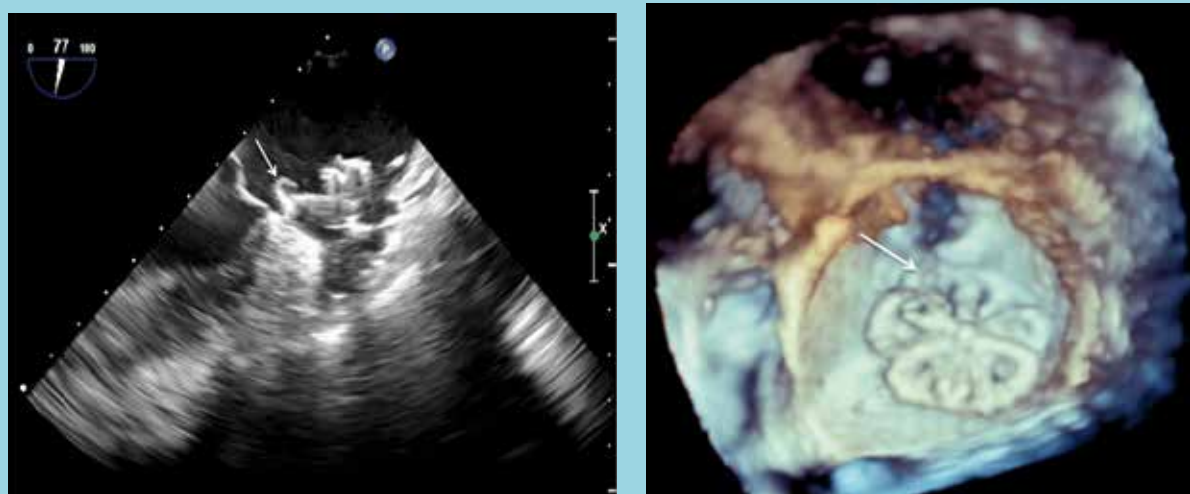




Tabla 1. Características de los Pacientes

	Todos (N= 15)	Sin Trombos en Dispositivo (N = 11)	Con Trombos en Dispositivo (N = 4)	p
Edad	77 ± 3.1	75.6 ± 2.5	78.8 +/- 4.2	0.1
Edad > 75 años	8 (53%)	4	4	0.47
Sexo Masculino	11 (73%)	7	4	0.38
CHADS2 Score	3.5 +/- 0.5	3.25 +/- 0.5	4.1 +/- 0.5	0.6
CHA2DS2VASc Score	5 +/- 0.5	4.7 +/- 0.45	7.1 +/- 0.3	0.001*
CHA2DS2VASc Score> 6	8 ± 0.7	2 ± 0.6	4 ± 0.8	0.009*
Recuento Plaquetario	207642 ± 112663	224000 ± 67029	195375 ± 22124	0.7
HTA	11 (73%)	7	4	0.15
Diabetes Mellitus	3 (20%)	1	2	0.38
Dislipidemia	5 (33%)	2	3	0.34
AVE y/o TIA previos	9 (60%)	5	4	0.6
Cardiopatía Coronaria	7 (46.6%)	3	4	0.29
Tamaño de la Aurícula Izquierda (cm ²)	34.8 ± 7.1	34.88 ± 3.2	34.83 ± 1.5	0.9
Presencia de "contraste espontáneo" Auricular	3 (20%)	1	2	0.38
Presencia de Insuficiencia Mitral	5 (33%)	3	2	0.12
Presencia de Flujo Residual Peridispositivo	10 (1.5%)	8	2	0.4
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo	51.2% ± 7.9	55%	43.8%	0.001*

coronaria, AVE, enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores, ni tipo de FA (permanente vs paroxística), como tampoco en variables ecocardiográficas como la presencia de flujo residual peridispositivo, tamaño de la AI, presencia de "contraste espontáneo" en la AI, presencia y severidad de insuficiencia mitral; Tabla 1.

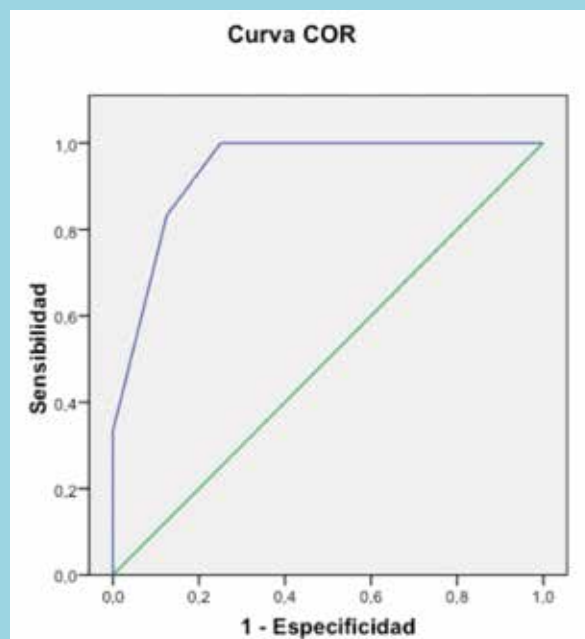
Sin embargo, en los pacientes con formación de trombos en el dispositivo (Figura 5), encontramos un CHA2DS2VASc score más alto (7.1 vs 4.7; p= 0.001) y una fracción de eyección (FE) más baja (43% vs 55%; p= 0.001).

En la curva ROC de CHA2DS2VASc para predecir una mayor probabilidad de formación de trombos, un valor > 6 obtiene una sensibilidad de un 100% y una especificidad de un 80%; (Figura 6).

Discusión

La eficacia del cierre de orejuela izquierda en pacientes con FANV ha sido demostrada en el seguimiento a mediano plazo de estudios aleatorizados como el PROTECT-AF5 (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) y el PREVAIL trial,²³ ambos usando el dispositivo Watchman (Atritech, Inc., Plymouth, Minnesota). En ambos estudios se indicó warfarina por los primeros 45 días post implante. En esta primera experiencia en humanos con el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) para el cierre de OI, observamos, durante el seguimiento la formación de trombos sobre el dispositivo, lo que conlleva cierta

Figura 6. Curva ROC en relación a CHA2DS2VASc Score y predicción de formación de trombos en el dispositivo.



Con un valor de CHA2DS2VASc Score de 6 (línea azul), se observa una sensibilidad de 100% y una especificidad de 80% en poder predecir una formación de formación de trombos en el dispositivo en el seguimiento.



preocupación por el eventual riesgo embólico asociado a este hallazgo. Si bien este dispositivo es experimental, este hecho también se ha descrito en dispositivos que cuentan con aprobación de la FDA como el Watchman y de la CE Mark como el Amulet (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota), llegando a observarse trombos en el dispositivo de cierre de OI en hasta un 17%.¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁴ En el estudio PROTECT-AF,⁵ los pacientes recibieron warfarina por 45 días después del cierre de OI con el dispositivo WATCHMAN, con el fin de realizar un “puente” hasta la endotelización completa del dispositivo, realizando un cambio por antiagregación dual (AAS + clopidogrel) hasta 6 meses post-implante. Los trombos asociados al dispositivo se observaron en 20 de 478 implantaciones exitosas (4.2%), y la tasa de AVE asociado a trombos fue de 0.3% por 100 pacientes año¹¹. Existen datos preliminares del registro ASAP (AAS + plavix), donde 4 de 116 (3.4%) pacientes que tuvieron alto riesgo de sangrado y recibieron sólo antiagregación plaquetaria dual se observaron trombos sobre el dispositivo Watchman¹².

En un meta-análisis de 54 casos publicados con trombos sobre dispositivos (5 pacientes con FANV), se observaron trombos con todos los tipos de dispositivos de cierre de defectos del tabique interauricular (Comunicación interauricular (CIA)/Foramen Oval Permeable (FOP)), preferencialmente sobre el lado izquierdo¹³. En otro estudio, 20 (2%, 4 de ellos en fibrilación auricular) de 1000 pacientes después de un cierre de CIA/FOP con diferentes dispositivos se encontraron trombos, nuevamente de preferencia sobre el lado izquierdo. No se encontraron diferencias significativas en régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria entre pacientes con o sin trombos; y se logró la resolución de trombos con anticoagulación en 17 casos¹⁴.

La incidencia de trombos sobre el dispositivo en nuestra cohorte (26.6%), excede a la previamente reportada (2% - 17.6%).¹¹⁻¹²⁻¹⁴ Las posibles explicaciones podrían incluir el régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria post intervención, técnica de implante o que en nuestra cohorte los pacientes tenían más comorbilidades y eran más añosos que el resto de las series, como se puede deducir de un score de CHADS basalmente alto. Entre ellos, el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) que utilizamos es diferente a otros registros citados, lo que pudiera explicar en parte la mayor incidencia de trombos sobre la superficie del dispositivo. Sin embargo, el material usado en su construcción es similar al de los otros, por lo que es probable que este

hallazgo se relaciona más bien con su uso en pacientes de mayor riesgo de trombosis y al protocolo de seguimiento utilizado, similar a lo encontrado recientemente con un seguimiento imagenológico en otros dispositivos percutáneos²².

Régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria post intervención:

Cuando se ha implantado correctamente el dispositivo de cierre de OI, éste excluye completamente la OI, no justificando la recomendación de TACO. La antiagregación dual por 1 mes, seguida de una monoterapia con AAS por 5 o más meses se consideraba suficiente, pero esto no ha sido avalado por los datos. Se sabe actualmente, que se requiere de una endotelización completa del dispositivo para lograr suspender la anticoagulación o antiagregación dual. En un estudio con 10 perros, el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) fue implantado sin evidencia de formación de trombos sobre el dispositivo durante 90 días de seguimiento; sin embargo, el régimen de anticoagulación/antiagregación no fue definido¹⁵. En una serie de 20 pacientes, no se encontraron trombos durante 12 meses de seguimiento bajo tratamiento antiplaquetario dual; sin embargo, el CHADS2 (2.3 ± 1.3) fue más bajo que en nuestra cohorte (3.5 ± 0.5)¹⁷.

Con seguimiento con ETE, identificamos a 4 pacientes en los cuales el esquema de anticoagulación/antiagregación plaquetaria usado (similar al usado en el PROTECT-AF) no previno la formación de trombos. Los parámetros ecocardiográficos que reflejan velocidades de flujo reducida en la AI no difieren entre pacientes con o sin formación de trombos (tamaño de AI, presencia de “contraste espontáneo” auricular, insuficiencia mitral). Sólo el score de CHA2DS2VASc y una FEVI reducida, se asociaron con formación de trombos. La FEVI baja es un factor de riesgo ya establecido para la formación de trombos en OI nativa de pacientes con FA¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ y ha sido fuertemente asociada a la formación de trombos en el dispositivo en nuestro análisis.

Probablemente, un régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria estratificado de acuerdo al riesgo clínico de formación de trombos basado en nuestros hallazgos parece justificado, dado que los pacientes con un CHA2DS2VASc < 5 y buena FEVI no formaron trombos sobre el dispositivo. Esto es también avalado por el estudio de Lam et al¹⁷, quien reportó a 20 pacientes con score CHADS2 de 2.3 ± 1.3 sin trombosis del dispositivo.

Serán necesarios datos de grandes estudios prospecti-



vos para confirmar el concepto de ajustar un régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria al perfil de riesgo de cada individuo, ya sea para no justificar una intervención farmacológica ni un seguimiento con ETE en aquellos pacientes de riesgo bajo o moderado o, en los de alto riesgo, para extender la intervención farmacológica hasta la completa endotelización del dispositivo. Se justifica así el seguimiento con ETE, sobre todo al tercer mes post implante (período donde se encontró la mayor incidencia de trombos, 3 de 4 pacientes), buscando asegurar una adecuada anticoagulación para prevenir la progresión de trombos o resolverlos antes de la aparición de eventos embólicos.

Limitaciones del Estudio:

No realizamos un estudio de trombofilia ni se midió el nivel de actividad antiplaquetaria en los pacientes, lo que podría haber afectado los resultados.

La interpretación de la presencia de trombosis del dis-

positivo, fue basado en las características ecocardiográficas y en su resolución con la anticoagulación. No tuvimos confirmación patológica.

El dispositivo usado es diferente a otros registros citados, lo que pudiera explicar en parte la mayor incidencia de trombos sobre la superficie del dispositivo y por tanto los resultados no son necesariamente extrapolables a otros dispositivos actualmente disponibles.

Finalmente, el número relativamente bajo de pacientes estudiados limita el poder estadístico para identificar los factores de riesgo de trombosis.

En conclusión, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda es una alternativa de tratamiento para los pacientes con fibrilación auricular no valvular y alto riesgo de hemorragia bajo tratamiento anticoagulante oral.

La formación de trombos sobre el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) está asociada fuertemente a CHA2DS2VASc score alto (> 6) y fracción de eyección reducida.

Referencias

- 1- CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY, et al., for the European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429
- 2- HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67
- 3- BUNGARD TJ, ACKMAN ML, HO G, TSUYUKI RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1060–5
- 4- BLACKSHEAR JL, ODELL JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:755–9
- 5- REDDY VY, DOSHI SK, SIEVERT H, BUCHBINDER M, NEUZIL P, HUBER K, et al., for the PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3 year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013; 127: 720–9
- 6- MEIER B, PALACIOS I, WINDECKER S, ROTTER M, CAO QL, KEANE D, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 417–22
- 7- PARK JW, BETHENCOURT A, SIEVERT H, SANTORO G, MEIER B, WALSH K, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 700–6
- 8- CRUZ-GONZALEZ I, MARTÍN MOREIRAS J, GARCÍA E. Thrombus formation after left atrial appendage exclusion using an Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78: 970–3
- 9- CARDONA L, ANA G, LUÍSA B, LEAL A, ANTÓNIO F, LÍDIA S, et al. Thrombus formation on a left atrial appendage closure device. *Circulation* 2011; 124: 1595–6



- 10- LÓPEZ-MÍNGUEZ JR, ELDOAYEN-GRAGERA J, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ R, FERNÁNDEZ-VEGAS C, FUENTES-CAÑAMERO ME, MILLÁN-NUÑEZ V, et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac Plug. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 90–7
- 11- REDDY VY, HOLMES D, DOSHI SK, NEUZIL P, KAR S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011; 123: 417–24
- 12- BRAUT A, NEUZIL P, SCHULER G, et al. LAA closure with the Watchman device in patients with contraindications to warfarin: preliminary results from the ASA Plavix Registry (ASAP) (abstr). *Eur Heart J* 2011; 32: 6–7
- 13- SHERMAN JM, HAGLER DJ, CETTA F. Thrombosis after septal closure device placement: a review of the current literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004 ;63: 486–9
- 14- KRUMSDORF U, OSTERMAYER S, BILLINGER K, TREPELS T, ZADAN E, HORVATH K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9
- 15- BASS JL. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage: experimental testing of a new Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 181–5
- 16- RODÉS-CABAU J, CHAMPAGNE J, BERNIER M. Transcatheter closure of the left atrial appendage: initial experience with the Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 186–92
- 17- LAM YY, YIP GW, YU CM, CHAN WW, CHENG BC, YAN BP, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 794–800
- 18- DECKER JM, MADDER RD, HICKMAN L, MARINESCU V, MARANDICI A, RAHEEM S, et al. CHADS2 score is predictive of left atrial thrombus on precardiocopy transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1: 159–65
- 19- AYIRALA S, KUMAR S, O’SULLIVAN DM, SILVERMAN DI. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 499–505
- 20- YUCE M, CAKICI M, DAVUTOGLU V, OZER O, SARI I, ERCAN S, et al. Relationship between mean platelet volume and atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 722–5
- 21- HOLMES DR JR, KAR S, PRICE MJ, WHISENANT B, SIEVERT H, DOSHI SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1-12.
- 22- MAKKAR RR, FONTANA G, JILAIHAWI H, CHAKRAVARTY T, KOFOED KF, DE BACKER O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2015-24.



La coronarioectasia difiere en los factores de riesgo clásicos de enfermedad coronaria

Alberto Fuensalida^{1,4}, Dante S Lindefeld^{1,2,3}, Arturo Giacaman^{1,4}, René Hameau^{1,4}, Martín Valdebenito^{1,5}, Manuel Méndez^{1,2,3}, Nicolás Veas³, José Luis Winter³, Gonzalo Martínez^{1,2,3}, Osvaldo Pérez^{1,2,3}, Alejandro Martínez^{1,2}.

1. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Centro de Terapia Endovascular, Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile.
3. Laboratorio de Hemodinamia Hospital Sótero del Río.
4. Residente de Cardiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Residente de Cardiología Intervencional, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 18 de Agosto 2016 / Aceptado 31 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:118-126

Introducción: La coronarioectasia (CE), es una infrecuente forma de enfermedad coronaria, en que dilataciones coronarias coexisten con placas ateroscleróticas. Puede presentarse como cuadros agudos o crónicos, aún sin estenosis significativa. Distintas series lo han asociado a perfiles variados de factores de riesgo cardiovascular.

Métodos: Se efectuó un estudio analítico de cohorte retrospectivo, evaluando las coronariografías realizadas en nuestro centro entre Junio de 2009 a Julio de 2015. Se definió CE como dilatación >1,5 veces comparado con el diámetro de la arteria de referencia. Se estudiaron factores de riesgo cardiovascular clásicos y se compararon con un grupo control elegido de forma aleatoria.

Resultados: De 9648 coronariografías, 64 presentaban CE. La mayor parte eran hombres, de menor edad, con menos hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemia, comparados con los controles. En la

mayoría de los casos la CE afectaba a 3 vasos (83,3%) y en solo 5 casos (28%) coexistía con estenosis. El análisis multivariado señaló como factores de riesgo significativos a la edad < 55 años (OR: 2,63, IC: 1,4 – 4,9, p<0,05), Obesidad (OR: 3,2; IC:1,7-5,8, p<0,05) e Hiperlipidemia (OR: 0,09; IC: 0,016-0,54). Considerando los pacientes que se presentaron como SCA se observó que los pacientes con CE fueron más jóvenes (45,9 años; DE: 5,9 v/s 48,8 años; DE: 5,3; p=0,02), y con menos hiperlipidemia (OR:0,2; IC:0,06-0,7, p=0,01). Respecto a la obesidad, esta fue más prevalente en pacientes con CE (OR: 2,49; IC: 0,956-6,4. p=ns).

Conclusión: La CE es una entidad poco frecuente, que puede producir SCA aun en ausencia de estenosis significativa. Son pacientes más jóvenes y con menos antecedente de dislipidemia, por lo que en su patogenia aparentemente participan factores diferentes a los de la enfermedad aterosclerótica obstructiva.

Correspondencia:

Correspondencia:
Dr. Alejandro Martínez,
amartine@med.puc.cl



Compared to usual coronary artery disease risk factors are different in those with coronary ectasia

Background: Coronary ectasia (CE) is an uncommon condition where coronary artery dilatation coexists with atherosclerotic plaques. It may present as either acute or chronic syndromes even in the absence of coronary artery stenosis. Differences in risk factors associated to CE compared to those associated to usual CAD have been described.

Methods: We retrospectively analyzed coronary arteriograms performed between June 2009 and July 2015. CE was defined as the presence of dilatation >1.5 times the diameter of the unaffected vessel. Cardiovascular risk factors were compared in CE vs a random sample of non-CE patients.

Results: Out of 9648 coronary arteriograms 64 showed CE (9.5%). Compared to controls, CE patients were males, younger and had lower prevalence of hypertension, diabetes and hyperlipidemia. CE was present in all 3 main vessels in 83.3% of CE pa-

tients and co-existed with significant stenosis in only 28%. Multivariate analysis showed that significant differences in risk factors were age <55 years (OR: 2.63; CI: 1.4 to 4.9, $p < 0.05$), obesity (OR: 3.2; CI: 1.7 to 5.8, $p < 0.05$) and hyperlipidemia (OR: 0.09; CI: 0.016 to 0.54). In patients presenting with an acute coronary syndrome, those with CE were younger (45.9 years; SD: 5.9 v/s 48.8 years; SD: 5.3; $p = 0.02$), and a lower prevalence of hyperlipidemia (OR: 0.2; CI: 0.06-0.7, $p = 0.01$).

Conclusion: CE is an infrequent condition in CAD. It may be associated to either acute or chronic syndromes. They are younger, have a lower prevalence of dyslipidemia suggesting that risk factors other than traditionally recognized in obstructive CAD influence the development of CE

Keywords: coronary artery disease; ectasia; atherosclerosis; aneurysm; coronary angiography.



Introducción: La coronarioectasia (CE) se define como la dilatación difusa o localizada del lumen coronario mayor a 1,5 veces del diámetro normal de las arterias adyacentes¹⁻⁶. Su prevalencia es variable según las diferentes series, desde 0,3 a 6% de todos los estudios coronarios^{2, 7-11}. Se ha asociado a diversas causas desde enfermedades del colágeno, enfermedades inflamatorias (Kawasaki, Takayasu, poliarteritis nodosa, etc.), origen congénito, pero principalmente se ha asociado a la aterosclerosis⁴⁻⁵⁻¹². Si bien las dilataciones coronarias coexisten con placas ateroscleróticas no está clarificado si corresponden al mismo proceso fisiopatológico, y si así lo fuere, por qué estos pacientes tienen este tipo de remodelado.

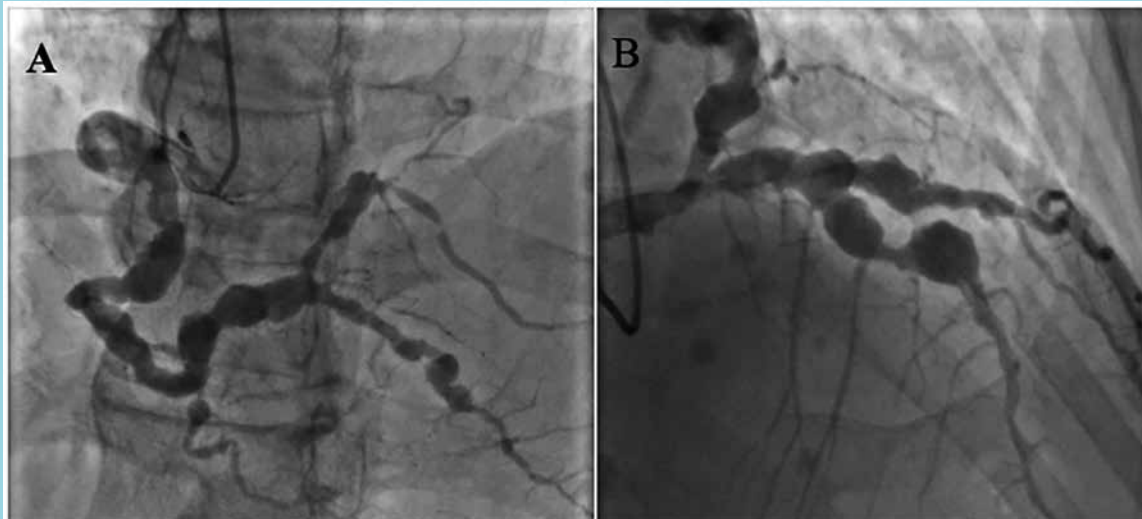
Se ha documentado presencia de flujo lento mediante el TIMI frame count en pacientes con CE¹³⁻¹⁵. El flujo lento que se asocia a la CE, se puede manifestar como angina crónica o síndrome coronario agudo (SCA), independiente de la existencia de estenosis coronaria. La causa podría deberse a microembolia hacia segmentos distales u oclusión trombótica del vaso afectado¹³⁻¹⁶. El tamaño de la dilatación incide en el flujo lento¹⁷. Así también se ha visto una alteración del flujo microvascular con disminución de la reserva de flujo coronario¹⁷⁻¹⁹.

Distintas series lo han asociado a perfiles variados de factores de riesgo cardiovasculares. Sus mecanismos patogénicos no se han aclarado, y el remodelado positivo podría corresponder a entidades patológicas diferentes a la enfermedad aterosclerótica clásica²⁰. Si así fuera, es posible que los factores de riesgo asociados a esta patología fuesen diferentes a los de la aterosclerosis.

El objetivo del estudio fue caracterizar la enfermedad por CE en nuestra población e identificar los factores de riesgo asociados a su presencia.

Métodos: Se planificó un estudio con diseño observacional descriptivo de cohorte retrospectivo. Entre Junio de 2009 a Julio de 2015 se extrajeron de la base de datos todos aquellos pacientes que se sometieron a estudio coronariográfico en el laboratorio de hemodinamia del Hospital Sótero del Río, los que se separaron según presencia o no de CE. Se definió CE como dilatación de arterias coronarias (>1,5 veces de la arteria o segmento de referencia normal). Se analizaron las coronariografías de los pacientes con CE y se estableció la extensión de la enfermedad según la escala de Markis et al²¹: tipo I, enfermedad difusa con compromiso de 2 o más vasos; Tipo II, enfermedad difusa de un vaso y localizada de otro; Tipo III, Ectasia difusa en 1 vaso; y Tipo IV como ectasia localizada en un vaso (Figuras 1, 2 y 3). Se determinó la presencia de placas ateroscleróticas y si producían estenosis significativa la que se definió como $\geq 50\%$ en el tronco coronario izquierdo o $\geq 70\%$ o más en las otras arterias (Figura 2). Se determinó el diámetro máximo del vaso con ectasia y de los segmentos sanos (o de referencia) y se estableció la relación de diámetro de segmento ectásico versus normal (razón ectasia/normal). Para evaluar si existía diferencia entre extensión de enfermedad y variables clínicas, se agrupó a los pacientes según la clasificación de Markis en dos grupos: Grupo 1 (Markis I, II y III) y Grupo 2 (Markis IV) y se analizaron variables clínicas y angiográficas.

Figura 1: Coronarioectasia difusa, Markis Tipo I, A) compromiso de coronaria derecha; B) compromiso de descendente anterior y circumfleja





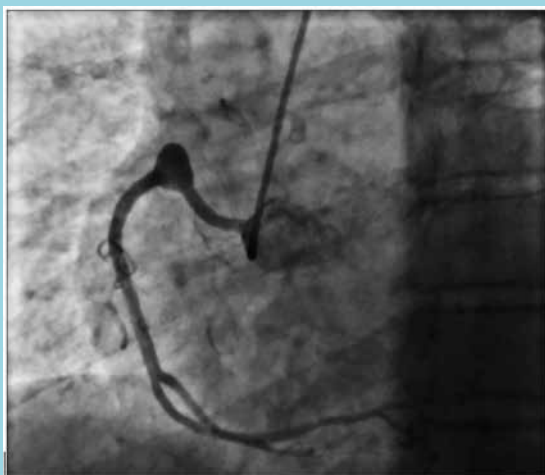
Se comparó a los pacientes que se presentaron como síndromes coronarios agudos, entre los que tenían coronarioectasia con controles elegidos de la base de datos en forma aleatoria. Se excluyeron de este grupo aquellos estudios preoperatorios, estudio pre trasplante, hipertensión pulmonar, valvulopatías y congénitos. Se utilizó una regresión logística univariada y multivariada para estimar los predictores independientes de CE y estos valores se expresan como Odds ratio (OR) con su intervalo de confianza.

Además, se realizó un análisis estratificado por edad (menores de 55 años), excluyendo de este grupo a aquellos con antecedente de cirugía de revascularización, angioplastia, valvulopatía o miocardiopatía preexistente.

Figura 2: Compromiso difuso de circunfleja y descendente anterior (DA) con gran aneurisma en tercio medio de DA posterior a estenosis severa por placa aterosclerótica (flecha)



Figura 3: Compromiso localizado coronaria derecha, Markis IV.



Las variables continuas se expresan como media \pm desviación standard, y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje. La comparación de medias de muestras independientes se realizó mediante t de Student, y la comparación de proporciones mediante test de chi cuadrado. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Los datos fueron analizados mediante el paquete SPSS 21.0 para MacOS.

Resultados: Entre Junio de 2009 a Julio de 2015 se realiza un total de 9648 coronariografías, de las cuales 64 presentaban CE. (0,66%).

Características clínicas

Los pacientes con CE fueron principalmente hombres (64%), más jóvenes que aquellos sin CE ($58,95 \pm 12$ años versus $62,87 \pm 10,5$ años, $p=0,01$). En el grupo con CE existió menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como hipertensión arterial (67,2% vs 78,4%), diabetes mellitus tipo 2 (31,3% vs 46,8%) e hiperlipidemia (21,9% vs 43,6%); no existiendo diferencias significativas en tabaquismo, obesidad, uso de cocaína, antecedentes familiares e insuficiencia renal.

Los motivos de indicación del estudio coronariográfico en los pacientes con CE fueron: síndromes coronarios agudos (51,6%), estudio de disnea o insuficiencia cardíaca (12,6%), infarto con elevación del segmento ST (15,6%), angina crónica o isquemia silente (10,9%), evaluación preoperatoria de cirugía cardíaca (4,7%) y otros (4,6%).

Caracterización angiográfica

Se vio más frecuentemente afectada la descendente ante-

Tabla 1: Características angiográficas de los pacientes con coronarioectasia.

Arterias Coronarias involucradas	
TCI	5 (7,8%)
DA	40 (62,5%)
ACF	37 (57,8%)
CD	39 (60,9%)
Clasificación Markis	
Tipo I	28 (43,7%)
Tipo II	8 (12,5%)
Tipo III	16 (25%)
Tipo IV	12 (18,7%)
Placas ateroscleróticas	
Sin estenosis	35 (54,7%)
Leves	14 (21,8%)
Moderadas	2 (3,1%)
Severas	13 (20,3%)

TCI= tronco común izquierdo; DA=descendente anterior; ACF=circunfleja; CD=coronaria derecha.



Tabla 2: Características clínicas y angiográficas según extensión de ectasia. EC Difusa (Markis I, II y III) y EC limitada (Markis IV).

		CE difusa	CE limitada	p
	n	52	12	
Sexo	Femenino	14 (60,8%)	9 (39,1%)	0,022
	Masculino	38 (92,6%)	3 (7,3%)	
Edad Media	61,2 ± 11,1	56,1 ± 14,6	ns	
Factores De Riesgo	Hipertensión	34 (65,7%)	9 (75%)	ns
	Diabetes	15 (28,8%)	5 (41,6%)	ns
	Dislipidemia	11 (21,1%)	3 (25%)	ns
	Tabaco	20 (38,4%)	3 (25%)	ns
	Obesidad	15 (28,8%)	3 (25%)	ns
	Uso de Cocaína	1 (1,9%)	0 (0%)	ns
	Antecedentes			
	familiares	4 (7,7%)	0 (0%)	ns
	Insuficiencia			
	renal crónica	3 (5,8%)	(0%)	ns
Forma de presentación	SCA s/EST	25 (48%)	8 (66,6%)	ns
	SCA c/EST	7 (13,4%)	3 (25%)	ns
	Angina Crónica	6 (11,6%)	1 (8,3%)	ns
	Otros	13 (25%)	1 (8,3%)	ns
Arteria Comprometida	DA	35 (67,3%)	5 (41,6%)	ns
	ACF	35 (67,3%)	2 (16,6%)	0,01
	CD	34 (65,3%)	5(41,6%)	ns
Tamaño Ectasia	DA	5,5 ± 2,1	3,9 ± 0,6	ns
	ACF	5,1 ± 1,25	3,5 ± 0,4	ns
	CD	5,5 ± 1,8	6,1 ± 2,5	ns
Razón Ectasia	DA	1,74 ± 0,45	1,43 ± 0,1	ns
	ACF	1,76 ± 0,37	1,5 ± 0	ns
	CD	1,77 ± 0,53	2,2 ± 0,75	ns
Estenosis Coronaria	No	25 (48,1%)	10 (83,3%)	ns
	Leve	14 (26,9%)	0 (0%)	-
	Moderada	2 (3,8%)	0 (0%)	-
	Severa	11 (21,1%)	2 (16,6%)	ns

CE: Coronarioectasia, SCA: síndrome coronario agudo; EST: elevación del segmento ST; DA: descendente anterior; ACF: arteria circumfleja; CD: coronaria derecha; NS: no significativo

rior (62,5%), seguido de la coronaria derecha (60,9%) y la arteria circumfleja (57,8%). La enfermedad comprometió más de 2 vasos en 56% (Markis Tipo I y II), afectó solamente a un vaso en 44% (Markis III y IV). Un 54,7% de los pacientes no tuvieron lesiones coronarias asociadas, 20,3% presentaron lesiones estenóticas significativas y 3,1% lesiones moderadas (Tabla 1). La coronaria derecha presentó tendencia a mayor dilatación con un tamaño máximo de ectasia de $5,62 \pm 1,8$ mm versus $5,35 \pm 2$ mm de la descendente anterior y $4,98 \pm 1,3$ mm de la

circumfleja ($p=ns$), sin diferencia en la relación de diámetros ectasia/normal entre las diferentes arterias. Del total de pacientes, 18% tuvo evidencia de trombos al momento del estudio coronario, 62,% en aquellos con infarto agudo con elevación del ST y 14% en los síndromes coronarios sin elevación del ST ($p=0,007$).

Variabes clínicas y angiográficas según extensión de enfermedad.

Al analizar por grupos de extensión de enfermedad según



Tabla 3: características clínicas de los pacientes con y sin coronarioectasia que se presentan como síndromes coronarios agudos

		Con CE	Sin CE	p
	n	40	1682	
Sexo (%)	Femenino	14 (35%)	713 (42,4%)	Ns
	Masculino	26 (65%)	969 (57,6%)	
Edad (años)	Media	57,55 ± 12,54	62,87 ± 10,51	0,01
Factores De Riesgo	Hipertensión	30 (75%)	1319 (78,4%)	Ns
	Diabetes	12 (30%)	787 (46,8%)	0,038
	Dislipidemia	7 (17,5%)	734 (43,6%)	0,001
	Tabaco	15 (37,5%)	682 (40,5%)	Ns
	Obesidad	13 (32,5%)	356 (21,2%)	Ns
	Uso de Cocaína	1 (2,5%)	11 (0,7%)	ns
	Antecedentes familiares	3 (7,5%)	98 (5,8%)	Ns
	Insuficiencia renal crónica	2 (5%)	116 (6,9%)	ns

CE: Coronarioectasia, NS: no significativo

la clasificación de Markis en enfermedad difusa (Markis I, II y III) versus enfermedad limitada (Markis IV), se encontró que los pacientes con CE difusa son predominantemente hombres, y no hubo diferencias significativas en las variables clínicas ni formas de presentación. Del punto de vista angiográfico solamente se encontró diferencia en un menor compromiso de la arteria circumfleja cuando existió enfermedad limitada (67,3% versus 16,6%, $p=0,01$) (Tabla 2).

Según la presencia o ausencia de placas ateroscleróticas, no hubo diferencias en los factores de riesgo. Sin embargo, aquellos sin estenosis coronarias se presentaron en 72,4% como síndrome coronario sin elevación del segmento ST, en tanto que aquellos con lesiones ateroscleróticas se presentan de esta forma en 31,8% ($p=0,02$). Además, aquellos sin estenosis coronarias presentaron menos compromiso de la coronaria derecha (48,3% versus 77,3%, $p=0,03$) y una menor dilatación de la arteria descendente anterior definido por la razón de ectasia $1,5 \pm 0,16$ versus $1,9 \pm 0,58$ ($p=0,04$).

Predictores clínicos de coronarioectasia

Se compararon los pacientes con CE con un grupo control de 1682 pacientes, elegidos de forma aleatoria de la base de datos. Las características clínicas de ambos grupos se presentan en la Tabla 3.

Se realizó un análisis univariado y multivariado para definir predictores clínicos de CE. Los factores de riesgo significativamente diferentes fueron la edad < 55 años (OR: 2,63, IC: 1,4 – 4,9, $p<0,05$), obesidad (OR: 3,2; IC: 1,7-5,8, $p<0,05$) e hiperlipidemia (OR: 0,09; IC: 0,016-0,54); No existió diferencias significativas para insuficiencia renal crónica, tabaquismo, antecedentes familiares, ni consumo de cocaína.

Al realizar un análisis estratificado por edad < 55 años y presentación como SCA se encontró que los pacientes con CE fueron más jóvenes (45,9 años; DE: 5,9 v/s 48,8 años; DE 5,3; $p=0,02$). El único factor asociado fue la hiperlipidemia. Mientras la hiperlipidemia afectaba a 188 pacientes sin CE (47%), solo la tuvieron 3 pacientes con CE (16,7%), (OR:0,2; IC:0,06-0,7, $p=0,01$). Hubo una tendencia a mayor frecuencia de obesidad en los que tenían CE (OR: 2,49; IC: 0,956-6,4, $p=ns$). De este grupo, en la mayoría de los casos la CE afectaba a las 3 arterias coronarias (83,3%), y solo en 5 casos (28%) coexistía con estenosis significativa ($>50\%$).

Discusión:

La CE es una enfermedad de rara presentación en nuestro medio con respecto a series publicadas^{2, 7-11} y constituye un grupo heterogéneo de condiciones, definidas inicial-



mente por un parámetro anatómico arbitrario¹⁻⁶. Desde un punto de vista fisiopatológico pareciera ser que la CE representa una forma particular de remodelado arterial en respuesta a la presencia de aterosclerosis. El fenómeno subyacente a las alteraciones que se generan en la morfología del vaso obedecen a una forma exagerada de remodelado expansivo, producto de la degradación enzimática de la matriz extracelular de la túnica media²². Es así como en modelos experimentales se ha observado como la sobreexpresión de metaloproteinasas de matriz se asocia a un remodelado arterial excéntrico⁵, mientras que la supresión de dichas enzimas genera la inhibición de este fenómeno²³. La acción de las metaloproteinasas produce, además, una grave disrupción de la lámina elástica interna que genera una puerta de entrada desde la íntima a la media para las células inflamatorias que perpetúan y potencian la degradación de la pared⁵. De esta forma la CE se produce en una pared vascular intensamente inflamada, predisponiendo a inestabilidad de la placa y aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares a pesar de mantener un lumen conservado.

Pasa a ser de gran interés, entonces, precisar los factores de riesgo asociados a la CE que la hacen diferente del proceso aterosclerótico estenótico habitual. En nuestra serie los pacientes con CE son mayoritariamente hombres jóvenes, fenómeno concordante con las diferentes series²⁻⁹⁻¹¹⁻²⁴⁻²⁵. También observamos una menor proporción de factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, que se correlaciona con un metanálisis que evidenció que la CE se asociaba menos a pacientes diabéticos²⁻²⁶. Con respecto a la dislipidemia hay datos contrapuestos, donde algunos autores lo asocian a hiperlipidemia familiar y otros no encuentran ninguna diferencia². Estas diferencias clínicas sustentan la hipótesis de que la CE no sólo corresponde a una forma de remodelado diferente de la aterosclerosis clásica, sino que se comporta más bien como un tipo particular de enfermedad coronaria²⁻⁶⁻²⁷.

Esta enfermedad puede manifestarse clínicamente como angina crónica o síndrome coronario agudo (SCA), independiente de la existencia de estenosis coronaria. La causa puede deberse a microembolía hacia segmentos distales u oclusión trombótica del vaso afectado^{13, 16}. En nuestra serie la mayoría de los pacientes se presentaron como síndromes coronarios agudos y en aquellos con infarto con elevación del segmento ST la presencia de trombos fue predominante.

Destaca en nuestra serie una mayor proporción de pacientes con afectación de la descendente anterior, en contraste con la literatura que se encuentra un mayor compromiso

de la coronaria derecha.

La extensión de la CE según la clasificación de Markis permite definir la cantidad de vasos afectados y qué proporción de aquel vaso se encuentra con dilataciones. Cabe pensar que la afectación difusa (Markis I, II y III), presenta diferencias clínicas y/o patológicas con el compromiso localizado. Sin embargo, en esta serie solamente difirieron estos grupos en que aquellos con enfermedad difusa son predominantemente hombres y con mayor compromiso de la arteria circumfleja.

En la regresión logística la edad <55 años y la obesidad se correlacionaron con la presencia de CE, a diferencia de la hiperlipidemia que fue un factor en contra para presentar CE. En nuestro análisis estratificado por edad y presentación como síndrome coronario agudo la ausencia de dislipidemia fue el único factor asociado a CE. Así también, este subgrupo de pacientes tiene enfermedad difusa con escasa asociación con estenosis significativa. Nuevamente, destaca que la ausencia de trastorno lipídico se asocie a presentar dilataciones aneurismáticas coronarias, ya que en distintas series la presencia de dislipidemia se asocia a esta forma de enfermedad, llevando a pensar a algunos autores que la dislipidemia se asocia a este “remodelado negativo”². Desconocemos si este hallazgo tiene implicancia fisiopatológica o si existen diferencias en susceptibilidad genética de nuestra población comparada con la literatura. Las diferencias en la afección difusa y con menos asociación de estenosis significativa hace dudar aún si es una forma de remodelado diferente de la aterosclerosis clásica o una afección distinta³⁻⁵⁻²⁸⁻²⁹.

Este trabajo muestra como las características clínicas, angiográficas y los factores de riesgo de los pacientes con CE difieren claramente con lo clásicamente conocido de aterosclerosis obstructiva. Se hace necesario entonces, mayor investigación para entender su fisiopatología y caracterizar mejor esta forma particular de enfermedad coronaria.

Deben considerar algunas limitaciones a este trabajo. Al ser seleccionados los pacientes desde la base de datos, existe un sesgo y pérdida de casos que no hayan sido descritos como CE. Así también, sólo estamos viendo a pacientes derivados al laboratorio de hemodinamia, por lo que la real incidencia de esta enfermedad es desconocida y podemos estar evaluando casos más graves o con mayor cantidad de patologías. El bajo número de casos disminuye el poder estadístico de nuestras observaciones. La presencia de factores de riesgo tales como hipertensión, diabetes y dislipidemia fueron recogidos por la entrevista clínica, lo que podría asociarse a un infra diagnóstico por desconocimiento del paciente de esta patología de forma previa.



En conclusión, la coronarioectasia es una entidad poco frecuente, que puede producir SCA aun en ausencia de este-nosis significativa. Son pacientes más jóvenes, con menos

dislipidemia y en su patogenia aparentemente participan factores diferentes a los de la enfermedad aterosclerótica obstructiva.

Referencias

1. TUNICK PA, SLATER J, KRONZON I AND GLASSMAN E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:279-82.
2. PINAR BERMUDEZ E, LOPEZ PALOP R, LOZANO MARTINEZ-LUENGAS I, CORTES SANCHEZ R, CARRILLO SAEZ P, RODRIGUEZ CARRERAS R, et al. [Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics]. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:473-9.
3. DENDRAMIS G, PALEOLOGO C, LO PRESTI A, PIRAINO D, LO GRECO V, GRASSEDONIO E, et al. [Coronary artery ectasia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2014;15:161-9.
4. MAVROGENI S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51:158-63.
5. ANTONIADIS AP, CHATZIZISIS YS AND GIANNOGLOU GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol.* 2008;130:335-43.
6. SWAYE PS, FISHER LD, LITWIN P, VIGNOLA PA, JUDKINS MP, KEMPHG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation.* 1983;67:134-8.
7. HARTNELL GG, PARNELL BM AND PRIDIE RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J.* 1985;54:392-5.
8. ALMANSORI MA, ELSAYED HA. Coronary artery ectasia - A sample from Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc.* 2015;27:160-3.
9. AMIRZADEGAN AR, DAVOODI G, SOLEIMANI A, LOTFI TOKALDANY M, HAKKI KAZAZI E, SHABPIRAY H, et al. Association between Traditional Risk Factors and Coronary Artery Ectasia: A Study on 10057 Angiographic Procedures among Iranian Population. *J Tehran Heart Cent.* 2014;9:27-32.
10. BOLES U, ERIKSSON P, ZHAO Y AND HENEIN MY. Coronary artery ectasia: remains a clinical dilemma. *Coron Artery Dis.* 2010;21:318-20.
11. VALENTE S, LAZZERI C, GIGLIOLI C, SANI F, ROMANO SM, MARGHERI M, et al. Clinical expression of coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8:815-20.
12. BEFELER B, ARANDA MJ, EMBI A, MULLIN FL, EL-SHERIF N AND LAZZARA R. Coronary artery aneurysms: study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med.* 1977;62:597-607.
13. PAPADAKIS MC, MANGINAS A, COTILEAS P, DEMOPOULOS V, VOUDRIS V, PAVLIDES G, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol.* 2001;88:1030-2.
14. TONY H, MENG K, WU B AND ZENG Q. Among Ectasia Patients with Coexisting Coronary Artery Disease, TIMI Frame Count Correlates with Ectasia Size and Markis Type IV Is the Commonest. *Cardiol Res Pract.* 2015;2015:282170.
15. KOSAR F, ACIKGOZ N, SAHIN I, TOPAL E, GUNEN H, ERMIS N, et al. Effects of co-existence of coronary stenosis and the extent of coronary ectasia on the TIMI frame count in patients with coronary artery ectasia. *Int Heart J.* 2005;46:211-8.
16. RAB ST, SMITH DW, ALIMURUNG BN, RAB R AND KING SB, 3rd. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990;119:955-7.
17. KOSAR F, ACIKGOZ N, SAHIN I, TOPAL E, AKSOY Y AND CEHRELI S. Effect of ectasia size or the ectasia ratio on the thrombosis in myocardial infarction frame count in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart Vessels.* 2005;20:199-202.
18. AKYUREK O, BERKALP B, SAYINT, KUMBASAR D, KERVANCIOLGU C and Oral D. Altered coronary flow properties in



- diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J.* 2003;145:66-72.
19. MANGINAS A AND COKKINOS DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J.* 2006;27:1026-31.
 20. SCHOENHAGEN P, ZIADA KM, VINCE DG, NISSEN SE AND TUZCU EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:297-306.
 21. MARKIS JE, JOFFE CD, COHN PF, FEEN DJ, HERMAN MV AND GORLIN R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol.* 1976;37:217-22.
 22. LI JJ, HE JG, NAN JL, HE ZX, ZHU CG AND LI J. Is systemic inflammation responsible for coronary artery ectasia? *Int J Cardiol.* 2008;130:e69-70.
 23. PRESCOTT MF, SAWYER WK, VON LINDEN-REED J, JEUENE M, CHOU M, CAPLAN SL, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-deficient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:179-90.
 24. ZOGRAFOS TA, KOROVESIS S, GIAZITZOGLU E, KOKLADI M, VENETSANAKOS I, PAXINOS G, et al. Clinical and angiographic characteristics of patients with coronary artery ectasia. *Int J Cardiol.* 2013;167:1536-41.
 25. GUNES Y, BOZTOSUN B, YILDIZ A, METIN ESEN A, SAGLAM M, BULUT M, et al. Clinical profile and outcome of coronary artery ectasia. *Heart.* 2006;92:1159-60.
 26. HUANG QJ, LIU J, CHEN MH AND LI JJ. Relation of diabetes to coronary artery ectasia: A meta-analysis study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14:322-7.
 27. APARICI M, PETEIRO J, FERNANDEZ DE ALMEIDA CA, HIDALGO R, ALZAMORA P, BARBA J, et al. [Coronary ectasis: another form of atherosclerosis]. *Med Clin (Barc).* 1989;93:368-71.
 28. CAY S. Coronary artery ectasia: still an unknown phenomenon. *Int J Cardiol.* 2010;145:515.
 29. SAGLAM M, KARAKAYA O, BARUTCU I, ESEN AM, TURKMEN M, KARGIN R, et al. Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology.* 2007;58:698-703.



Ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe angiogénesis en membrana alantocorionica de pollo (MAC)

Sebastián Córdova^{1,2}, David Lemus^{1,a}, Carlos Rosas^{1,b}, José Luis Calderón.

1. Laboratorio de Embriología Experimental y Molecular, ICBM de la Universidad de Chile

2. Clínica Indisa

3. Hospital San José

a. Médico veterinario

b. Tecnólogo médico

* Esta investigación fue realizada en el laboratorio de Embriología Experimental y Molecular del programa de Anatomía y Biología del Desarrollo del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

* Esta investigación fue desarrollada y financiada con fondos del autor.

Recibido 15 de Abril 2016 / Aceptado 18 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:127-132

Introducción: El ácido acetilsalicílico (AAS) es ampliamente utilizado en el manejo de patología cardiovascular. En modelos “in vitro” el AAS restringe la angiogénesis, atribuyéndose este efecto al bloqueo de ciclooxigenasa-1, manteniendo íntegra la zona adherente endotelial, citotoxicidad directa y otras vías de señalización.

Hipótesis: El AAS en concentración terapéutica antiplaquetaria utilizada en humanos ejerce un efecto antiangiogénico en modelo de membrana alantocorionica de pollo (MAC).

Objetivo: Comparar la capacidad antiangiogénica del AAS en distintas concentraciones en MAC utilizando como punto de comparación la angiogénesis fisiológica de la MAC.

Método: Se incubaron 46 huevos fecundados de gallinas White Leghorn, en cámara temperada a 37°C, provenientes del Instituto de Salud Pública de Chile. Mediante procedimiento descrito por Ribatti (2006),

se instiló sobre filtro de metilcelulosa 10uL de Dime-tilsulfóxido al 0.1% + m199, sin fármaco al control, asociado a AAS y ácido salicílico (AS) a los grupos de estudio en concentraciones 2mM y 5 mM. Posteriormente se fijó y analizó la muestra en forma ciega.

Resultados: El promedio de vasos del control fue 21.8. Para el grupo AAS 2mM y 5mM fue 11.3 y 10, siendo para el grupo AS 2mM y 5mM 15.6 y 12.4. El análisis estadístico mediante ANOVA y t-Student muestra que todos los grupos que recibieron fármacos tuvieron una disminución significativa en el número de vasos sanguíneos en relación al grupo control. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de AAS. El AS demostró tener mayor potencia antiangiogénica dosis dependiente.

Discusión: En este estudio se demuestra que el AAS ejerce un efecto antiangiogénico en concentración terapéutica en condiciones fisiológicas de un modelo “in vivo”.

Correspondencia:

Dr. Sebastián Ignacio Córdova Ortega.
Independencia 1027. Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.
blumberg.positivo@hotmail.com



Acetyl-salicylic acid inhibits angiogenesis in alanto chorionic chicken membrane

Background: Acetylsalicylic acid (ASA) is widely used in the treatment of various cardiovascular disorders. In vitro, AAS decreases angiogenesis, through cyclo-oxygenase-1 blockade while keeping active the adherent endothelial zone, direct toxicity and other signaling pathways.

Hypothesis: AAS at therapeutic anti plaquetary doses exerts an anti-angiogenic effect in the alanto chorionic chicken membrane (ACM)

Method: 46 fertilized eggs from White Leghorn hens were incubated at 37°C. 10 µL of 0.1% Dimethyl sulfoxide +MI 19 with no drug were used as control, while experimental groups received ASA and Salicylic acid (SA), 2mM. After fixation, samples were

analyzed in a blind fashion

Results: The mean number of vessels was 21.8 for controls, 11.3 and 10 for ASA 2mM and ASA 5mM, respectively. Corresponding values for SA 2 and SA 5mM were 15.6 and 12.4, respectively. Thus, a statistically significant (ANOVA and Student's t) decrease in the number of vessels was observed in both ASA groups. SA showed had a greater potential for anti-angiogenesis in a dose dependent way.

Conclusion: This study shows that ASA in therapeutic concentrations has an anti-angiogenic effect in a physiologic model in vivo.

Key words: Aspirin, salicylic acid, angiogenesis, chorioallantoic membrane, chicken.



Introducción: La angiogénesis se define como el proceso en el cual toman su origen y se desarrollan vasos sanguíneos de vasos preexistentes. La vasculogénesis comprende a un proceso que ocurre en el embrión. Durante la diferenciación morfo funcional (arteriogénesis), estos contribuyen a regular la perfusión tisular asociado al recubrimiento de pericitos y células musculares. (Swift & Weinstein., 2009; Novosel et al., 2011).

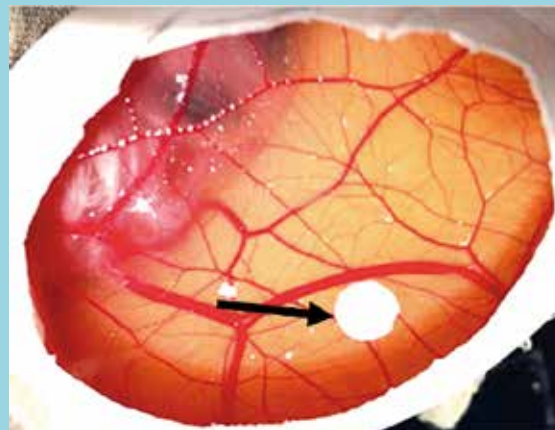
Dentro de los factores endógenos que estimulan la respuesta angiogénica se incluyen familia de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF), principalmente VEGF-A (Carmeliet, 2005).

Ácido acetilsalicílico (AAS) y su efecto en la angiogénesis El AAS conocido por sus efectos antiplaquetarios es utilizado en la clínica para el tratamiento y prevención de eventos cardiovasculares y además como analgésico (Toyoda., 2009). Ejerce sus efectos bloqueando a la enzima ciclooxigenasa 1 y 2(COX-1 y COX-2) y es considerado un agente antiangiogénico (Khan & Metha., 2005).

Tanto AAS y AS comparten “in Vitro” la capacidad de mantener adheridas las proteínas de la zona adherente de las células endoteliales (Khaidakov et al., 2012). Además, AAS causa un bloqueo irreversible de la actividad plaquetaria y con ello un bloqueo de la capacidad proangiogénica plaquetaria a través del VEGF plaquetario (Battinelli et al., 2011).

La ventaja que ofrece el modelo MAC, al ser un modelo “in vivo”, se debe a la actividad proangiogénica intrínseca además de las ventajas técnicas: alta tasa de supervivencia embrionaria durante el periodo de estudio, metodología estandarizada y sencilla, bajo costo, alta reproducibilidad, no requiere condiciones de esterilidad y es de alta fiabilidad. Este modelo ha sido validado en el estudio de numerosas sustancias proangiogénicas y antiangiogénicas con la misma metodología y además, se han descrito las fases de crecimiento vascular como así su porcentaje de actividad, transformándolo en un modelo predecible de crecimiento vascular, el cual ha sido clasificado en tres fases: fase de brote, que dura hasta el día 6, fase intermedia que se mantiene hasta el día 10 (porcentaje de proliferación vascular del 50% en comparación con la fase de brote) y fase tardía hasta el día 15 en donde la actividad proliferativa descende a menos del 10% en comparación con la fase de brote. Dentro de las desventajas, estas incluyen: dificultad para la monitorización de nuevos vasos en relación a los ya existentes y reacciones inflamatorias no específicas dependientes de cuerpo extraño (por ejemplo: filtro de instilación de metilcelulosa) (Ribatti., 2010).

Foto 1:



Muestra el filtro instalado sobre la MAC (señalado por la flecha) de un embrión en el décimo día de incubación previo a la escisión de esta última

Materiales y métodos

Estudio experimental que no requirió de evaluación por comité de ética.

Preparación de la MAC e instilación de fármacos:

Se incubaron 60 huevos recién fecundados de gallinas White Leghorn procedentes del bioterio del Instituto de Salud Pública de Chile, en una cámara temperada a 37°C con aire humedecido, de los cuales 46 llegaron a término para ser estudiados, conformando así el grupo de estudio. AAS y AS fueron obtenidos de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Mediante procedimiento descrito por Ribatti (Ribatti et al., 2006), los huevos fueron incubados en posición horizontal. A las 48 horas de incubación, se procedió a realizar un orificio en el polo agudo del huevo, del cual se extrajeron 2 mL de albúmina con ayuda de una pipeta Pasteur con técnica estéril para permitir el descenso de la yema. Luego se abrió una ventana de 2.5 cm de ancho por 2 cm de largo sobre el polo horizontal previamente marcado, la que fue posteriormente sellada con cinta adhesiva, continuando el desarrollo de los huevos en la cámara de cultivo. Al décimo día de incubación, se abrió la ventana horizontal inicial y se depositaron filtros de metilcelulosa sobre la MAC (en la foto 1 se visualiza de forma esquemática la disposición del filtro ya instalado en un embrión a los 10 días de incubación). Se procedió a la instilación de los fármacos a los 5 grupos en dilución de DMSO al 0.1%, ya que esta concentración no tiene efectos significativos sobre la angiogénesis (Nowak, et al., 2009).



Foto 2:

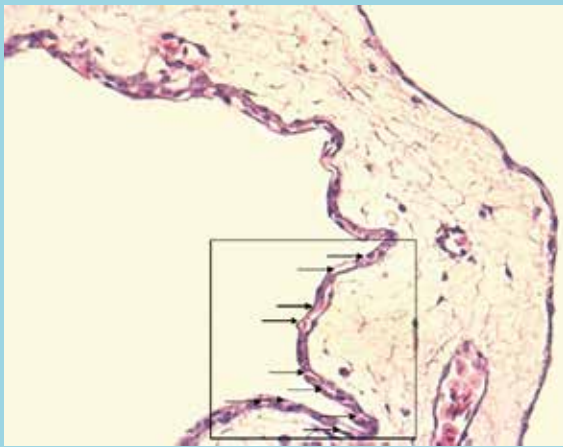


Foto 2.- Muestra de forma ilustrativa el sitio en la MAC en donde se realiza el conteo de vasos sanguíneos (flechas). Nota: el campo seleccionado en la foto no guarda relación exacta con las dimensiones del campo de estudio real.

- Grupo Control (N 11): 10 µL de DMSO al 0.1%+m199
- Grupo AAS2 (N 8): 10 µL de DMSO al 0.1% + m199+AAS 2mM
- Grupo AAS5 (N 5): 10 µL de DMSO al 0.1% +m199+AAS 5.0mM
- Grupo AS2 (N 10): 10 µL de DMSO al 0.1% + m199+AAS 2mM
- Grupo AS5 (N 12): 10 µL de DMSO al 0.1% +m199+AS 5.0mM

Estudio histológico:

A las 48 horas post-aplicación de la solución a estudiar se observó una mortalidad de 2 huevos del grupo control, 1 de AAS2mM, 2 AAS5mM y 1 de AS5mM.

Se procedió a la fijación de las muestras de la MAC y mediante deshidratación en alcoholes ascendentes se procedió al montaje con albúmina de los cortes (5 µm de espesor) en portaobjetos de vidrio.

Posterior a la obtención de los cortes histológicos de cada MAC se procedió al análisis microscópico de capilares y vasos mayores a una distancia de 9.000 µm² del borde lateral a cada lado del filtro. Para esto se utilizó el microscopio óptico con aumento 400x. El conteo se realizó utilizando un retículo graduado dividido en 10 x10 segmentos que mide en total 90.000 µm², en los cuales se examinaron 10 campos continuos de 900 µm² C/U (foto 2).

El conteo se realizó de forma ciega por 2 examinadores, sin conocer a que grupo correspondían las MAC.

Posteriormente, se procedió a sumar los vasos contabilizados en el campo de estudio de cada extremo del filtro de

cada corte de MAC.

Los datos fueron analizados en Graphpad Prism 6.0® con lo que se realizó la prueba ANOVA y posteriormente t de Student entre los vasos sanguíneos contabilizados de los distintos grupos y se procedió a graficar los resultados estandarizando para su interpretación el promedio de cada grupo y su desviación estándar (DE).

Resultados

Se analizaron un total de 121 cortes histológicos y se estudiaron 242 campos de 9.000 µm²

El grupo control en donde la MAC fue expuesta a DMSO al 0.1% + m199 presentó un promedio de 21.8 ± 4.2 vasos sanguíneos. Para el grupo AAS 2mM, el promedio de vasos sanguíneos fue 11.3 ± 2.6 y la MAC expuesta a AAS 5mM tuvo un promedio de 10 ± 2.9 vasos sanguíneos. El grupo expuesto a AS 2mM tuvo un promedio de vaso sanguíneos de 15.6 ± 3.6 y el grupo AS 5mM tuvo un promedio de 12.4 ± 2.8 (Tabla 1).

Tabla 1.- Número de membranas analizadas de cada grupo, total de cortes examinados, y promedio de vasos sanguíneos con su desviación estándar

	Promedio de vasos	DE	Cortes analizados
CONTROL	21,8	4,2	32
AAS2	11,3	2,6	22
AAS5	10	2,9	6
AS2	15,6	3,6	28
AS5	12,4	2,9	33

La diferencia entre el número de vasos contabilizados en el grupo control en relación a los demás grupos expuestos a AAS y AS independiente de sus concentraciones fue estadísticamente significativa.

No hubo diferencias significativas entre el número total de vasos contabilizados en la MAC de AAS 5mM y el grupo AAS 2mM. Para el grupo de MACs expuestas a ácido salicílico, existió diferencia significativa entre ambas concentraciones.

En comparación con el grupo expuesto a aspirina, este sólo obtuvo diferencias significativas en comparación con AS 2mM, sin tener significancia estadística en comparación con AS 5mM (Tabla 2 y Figura 1).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el AAS, siendo un agente utilizado ampliamente como antiplaquetario,



Tabla 2.- Matriz de significancia estadística (p) de las diferencias entre los distintos grupos

	CONTROL	AAS2	AAS5	AS2	AS5
CONTROL		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
AAS2	**		0,3029	< 0,0001	0,1479
AAS5	**	NS		0,0012	0,0595
AS2	**	**	*		0,0002
AS5	**	NS	NS	*	

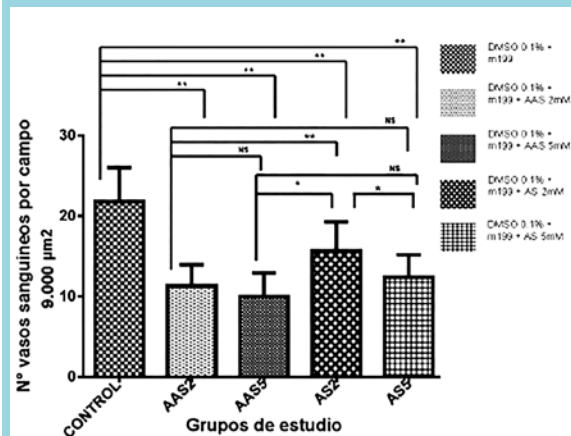
ejerce un efecto antiangiogénico en concentración terapéutica en condiciones de angiogénesis fisiológica. De manera similar AAS y AS ejercen potentes efectos antiangiogénicos sobre MAC, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con respecto a las concentraciones estudiadas de AAS, considerando que AAS2 mM es una concentración terapéutica. Por ello podemos suponer que el efecto antiangiogénico no sería concentración dependiente, como si lo sería aparentemente para el AS, probablemente por un efecto de citotoxicidad directa (Borthwick et al., 2006; Kopp & Ghosh: 1994; Stark et al., 2001).

La mayor capacidad antiangiogénica del AAS comparado con la del AS radicaría en el efecto que tendría el grupo acetil sobre el metabolismo del ácido araquidónico en la vía de las lipoxinas, siendo estas últimas potentes antiangiogénicos, metabolizadas en los macrófagos (Vane & Botting., 2003; Gilroy & Perretti., 2005). Por consiguiente, la ventaja del modelo MAC sobre los modelos “in Vitro” se basa en que en el primero hay participación de macrófagos nativos que interactúan en el tejido en condiciones fisiológicas expuesto a este tipo de agentes.

Lo relevante de este estudio, tomando en cuenta lo mencionado anteriormente, se fundamenta en el uso del AAS en la práctica clínica, principalmente en patología tumoral e isquémica.

Con respecto a la patología isquémica, no se ha postulado un supuesto efecto perjudicial del AAS “dosis dependiente” sobre la angiogénesis miocárdica en la fase de mayor estímulo angiogénico que ocurre durante la primera semana del infarto agudo al miocardio. Es en esta fase que se

Figura 1:



Resume de forma esquemática la relación del número de vasos sanguíneos de cada grupo y su significancia estadística. Se muestra en el eje de las ordenadas el número de vasos sanguíneos y en el eje de la abscisa los grupos de estudio. Se señala en las barras conectoras el resumen de la significancia estadística. La trama interna de cada columna señala la composición y concentración de cada sustancia a la que fue expuesta la MAC, cuyo detalle está en el margen derecho de la Figura.

estimula la angiogénesis en brote desde las células endoteliales de los vasos sanguíneos que colindan con el área infartada (May et al., 2008).

Utilizando MAC, el AAS a ha sido estudiado "in vivo" en concentración supra terapéutica (300uM) en relación a la inhibición de la angiogénesis sobre células tumorales (Sharma, et al. 2001).

Además de la inhibición de VEGF mediante el bloqueo irreversible de la actividad plaquetaria que conlleva un bloqueo del VEGF plaquetario por AAS, este genera una inhibición directa de la expresión tisular de VEGF y disminución del VEGF plasmático circulante (Battinelli et al., 2011, Bachetti., 2013; Cheng et al., 2015).

Por lo tanto, esta investigación genera expectativas para futuros estudios sobre los mecanismos involucrados en el efecto antiangiogénico del AAS involucrados en la modulación de factores proangiogénicos, vías de señalización de supervivencia e inducción de síntesis de moléculas de vías proapoptóticas.



Bibliografía

1. BACHETTI T. Adherence junction proteins in angiogenesis: modulation by aspirin and salicylic acid. *J Cardiovasc Med.* 2013;14:395-6.
2. BATTINELLI EM, MARKENS BA, ITALIANO JE JR. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood.* 2011;118: 1359–1369.
3. BORTHWICK G M, JOHNSON AS, PARTINGTON M, BURN J, WILSON R, ARTHUR HM. Therapeutic levels of aspirin and salicylate directly inhibit a model of angiogenesis through a Cox-independent mechanism. *FASEB J.* 2006; 20: 2009–2016.
4. CARMELIET P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 2005; 438: 932-6.
5. CHENG Y, LIN J, LIU J, WANG Y, YAN W, ZHANG M. Decreased vascular endothelial growth factor expression is associated with cell apoptosis in low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury. *Am J Med Sci.* 2015; 349: 110-6.
6. GILROY DW, PERRETTI M. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5:405–411.
7. KHAIDAKOV M, SON M, JWAHAR L. Adherence junction proteins in angiogenesis: modulation by aspirin and salicylic acid. *J Cardiovasc Med.* 2012; 13: 187–193.
8. KHAN Q, MEHTA JL. Relevance of platelet-independent effects of aspirin to its salutary effect in atherosclerosis-related events. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12: 185–190.
9. KOPP E, GHOSH S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science.* 1994; 265, 956–959.
10. MAY D, GILON D, DJONOV V, ITIN A, LAZARUS A, GORDON O, et al. Transgenic system for conditional induction and rescue of chronic myocardial hibernation provides insights into genomic programs of hibernation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105: 282–287.
11. NOVOSELEC, KLEIHANS C, KLUGER PJ. Vascularization is the key challenge in tissue engineering. *Advanced drug delivery reviews.* 2007; 63, 300-11.
12. NOWAK-SLIWINSKA P, BALLINI JP, VAN DEN BERGH H, WAGNIÈRES G. Vascular effects induced by anti-VEGF agents in the CAM model: effect of the DMSO. *Proc. SPIE,* 2009; 7380.
13. RIBATTI D, NICO B, VACCA A, PRESTA M. The gelatin sponge-chorioallantoic membrane assay. *Nature protocols* 2006; 1: 85-91.
14. RIBATTI D. The Chick Embryo Chorioallantoic membrane in the Study of Angiogenesis and Metastasis. 2010; 1: 13-15 – 2010; 7: 75-77.
15. SWIFT MR, WEINSTEIN BM. Arterial-venous specification during development. *Circ. Res.* 2009; 104, 576–588.
16. SHARMA S, GHODDOUSSI M, GAO P, KELLOFF GJ, STEELE VE, KOPELOVICH L. A quantitative angiogenesis model for efficacy testing of chemopreventive agents. *Anticancer Res.* 2001; 21: 3829-37.
17. STARK LA, DIN FV, ZWACKA RM, DUNLOP MG. Aspirin-induced activation of the NF-kappaB signaling pathway: a novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells. *FASEB J.* 2001;15: 1273–1275.
18. TOYODA K. Pharmacotherapy for the secondary prevention of stroke. *Drugs.* 2009; 69: 633–647.
19. VANE JR, BOTTING RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003; 110:255–258, 203.



Efecto del ciprofibrato sobre el metabolismo del colesterol HDL y la capacidad antioxidante plasmática en el ratón

Camila Mendoza¹, Verónica Quiñones¹, Ludwig Amigo², Dolores Busso¹,
Alberto Maiz¹, Attilio Rigotti^{1,3}

1. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo

2. Departamento de Gastroenterología

3. Centro de Nutrición Molecular y Enfermedades Crónicas.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Financiamiento: Proyecto FONDECYT Regular N°1110712

Recibido 6 de Abril 2016 / Aceptado 22 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:133-143

Antecedentes: Las dislipidemias, ya sea un aumento en los niveles de colesterol LDL y/o una disminución en las cifras de colesterol HDL, son muy relevantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, siendo el colesterol HDL bajo la dislipidemia más frecuente en la población chilena. Con respecto al colesterol HDL bajo y los triglicéridos elevados, los fibratos, agonistas del receptor nuclear PPAR- α que modula la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de lípidos, representan una importante alternativa de manejo farmacológico de las dislipidemias. Sin embargo, estudios clínicos recientes no han sido concluyentes con respecto a su beneficio real sobre el control de la aterosclerosis cuando se usan combinados con estatinas.

Objetivo: Evaluar el impacto de la administración de fibratos sobre el metabolismo del colesterol HDL y la función antioxidante del plasma usando el ratón como modelo experimental.

Metodología: Los ratones de la cepa C57BL/6 fueron tratados con ciprofibrato al 0,2% en dieta control durante 7 días. Luego del tratamiento, se analizaron los niveles de colesterol plasmático y triglicéridos, la expresión hepática de proteínas claves involucradas

en el metabolismo de colesterol HDL, el contenido de colesterol hepático, la secreción de colesterol biliar y el daño oxidativo y la función antioxidante plasmática.

Resultados: El tratamiento con ciprofibrato disminuyó significativamente los niveles de triglicéridos plasmáticos y la expresión hepática del receptor de HDL SR-BI, efecto que se correlacionó con un aumento en el tamaño de las partículas de HDL, pero no en los niveles de colesterol HDL. Además, el ciprofibrato disminuyó los niveles proteicos de los transportadores de colesterol ABCG1 y ABCG8, aunque no modificó ABCA1, en conjunto con una reducción del contenido hepático de colesterol y un aumento en la secreción de colesterol hacia la bilis. Finalmente, el uso de este hipolipemiante mejoró la función antioxidante del plasma, aunque se detectó un aumento en el daño nitrosativo de las proteínas plasmáticas.

Conclusión: Este estudio ha permitido obtener nueva información sobre el efecto metabólico y funcional de la administración de fibratos en ratones, lo cual podría ayudar comprender los resultados de estudios clínicos recientes que han usado esta clase de hipolipemiantes en humanos.

Correspondencia:

Dr. Attilio Rigotti,
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo,
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367 (interior) 4° Piso, Santiago, 8330024, Chile.
Teléfono: 56-2-23543832.
arigotti@med.puc.cl



Effect of ciprofibrate on HDL cholesterol metabolism and plasma anti-oxidant capacity in mice

Background: Increased serum levels of LDL cholesterol and/or decreased values of HDL cholesterol are very relevant for atherosclerotic cardiovascular disease. Low HDL cholesterol is the most prevalent dyslipidemia in the Chilean population. Regarding reduced HDL cholesterol and high triglyceride levels, fibrates, nuclear receptor PPAR- α agonists that modulate transcription of genes involved in lipid metabolism, represent an important alternative for pharmacological management of dyslipidemia. However, recent clinical studies have been inconclusive with respect to their real benefit on atherosclerosis when used in combination with statins.

Aim: To evaluate the impact of fibrate administration on HDL cholesterol metabolism and antioxidant plasma functionality using the mouse as experimental model.

Methodology: Using wild-type C57BL/6 mice, ciprofibrate was administered at 0.2% in chow diet for 7 days. After treatment, plasma cholesterol and triglycerides levels, hepatic expression of key proteins involved in HDL cholesterol metabolism, liver

cholesterol content, biliary cholesterol secretion, and plasma oxidative damage and antioxidant function were analyzed.

Results: Ciprofibrate treatment significantly decreased plasma triglycerides levels and hepatic HDL receptor SR-BI expression. This latter finding was associated with increased HDL particle size, without changes in HDL cholesterol levels. Furthermore, ciprofibrate decreased hepatic expression of cholesterol transporters ABCG1 and ABCG8, but not ABCA1, which correlated with reduced liver cholesterol content and increased biliary cholesterol secretion. Finally, fibrate therapy improved plasma antioxidant function, even though increased nitrosative plasma protein damage was detected.

Conclusion: This study has provided new information on metabolic and functional effects derived from fibrate use in mice and it may help to better understand recent clinical findings using this lipid-lowering drug class in humans.

Keywords: HDL cholesterol; HDL functionality; Atherosclerosis; PPAR- α ; ciprofibrate



Introducción: Debido a la actual transición epidemiológica, las enfermedades crónicas no transmisibles, incluyendo la aterosclerosis, constituyen la causa más común de morbi-mortalidad en el mundo¹⁻². La patogénesis de la aterosclerosis, cuyas complicaciones cardiovasculares isquémicas representan la principal causa de muerte en Chile y el mundo, es multifactorial y modulada por diversos factores de riesgo no modificables y modificables. Dentro de estos últimos, la presencia de niveles elevados de colesterol LDL (c-LDL) es un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente y relevante en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico³. Por otro lado, la evidencia clínica indica que la disminución del c-LDL mediante el uso de estatinas determina una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos⁴. Sin embargo, a pesar de un óptimo control del c-LDL, más del 50% de los pacientes que usan estatinas aún presentan riesgo de desarrollar eventos isquémicos coronarios y cerebrovasculares, destacando la necesidad de implementar otras aproximaciones terapéuticas para disminuir este riesgo cardiovascular residual.

En relación a otros factores de riesgo, los niveles reducidos de colesterol HDL (c-HDL) representan un predictor independiente y significativo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, mientras que altos niveles de c-HDL se consideran como un factor ateroprotector y de mejor pronóstico cardiovascular⁵⁻⁸. La epidemia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes han aumentado la prevalencia de c-HDL bajo como factor de riesgo para aterosclerosis. Más aún, el c-HDL bajo es la dislipidemia más prevalente en varias regiones del mundo, incluyendo Latinoamérica. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2009-2010 mostró que el c-HDL bajo es la dislipidemia más frecuente, con una prevalencia global de 45% en la población adulta chilena⁹.

Las partículas de HDL, un subgrupo heterogéneo de las lipoproteínas circulantes, actúan captando colesterol libre desde los tejidos periféricos y -tras su transformación hacia ésteres de colesterol en la circulación- lo transportan hacia el hígado y los tejidos esteroideogénicos en forma directa por vía del receptor de HDL SR-BI (receptor scavenger clase B tipo I)¹⁰ o en forma indirecta por su traspaso hacia las lipoproteínas no HDL seguido de la captación y el catabolismo de estas últimas a nivel hepático. La excreción del colesterol desde el hígado hacia la bilis completa el proceso conocido como “transporte reverso de colesterol”, el cual representaría uno de los mecanismos más importantes que explican el efecto ateroprotector de las HDLs¹¹. La evidencia epidemiológica en humanos aún es ambigua en

relación a la expresión de SR-BI, los niveles de HDL y el riesgo cardiovascular, sin embargo, una reciente publicación de Zanoni y cols.¹² identificó en SCARBI, el gen que codifica SR-BI, la variante P376L, que altera la expresión del receptor en superficie y que tiene como consecuencia, que los individuos presenten niveles plasmáticos elevados de c-HDL y, a pesar de esto, mayor riesgo cardiovascular. Esto refuerza la necesidad de validar ensayos que evalúen la función de las HDL más allá de la medición estática de los niveles de c-HDL, pues las HDL también participan y regulan otros procesos biológicos, tales como la hemostasis dependiente de las plaquetas, la apoptosis, el estrés oxidativo, el metabolismo de la glucosa y la inmunidad innata¹³⁻¹⁵, de modo que sus propiedades bioactivas no queden definidas únicamente en términos de los niveles plasmáticos, sino que evaluando su función en relación al efecto protector sobre la aterosclerosis y otras enfermedades crónicas. Por lo anteriormente mencionado, la modulación de los niveles y/o la funcionalidad de las lipoproteínas HDL representan una alternativa de blanco terapéutico farmacológico y no farmacológico para un mejor control del riesgo cardiovascular residual que persiste después del uso de estatinas.

Los fibratos son drogas hipolipemiantes que modulan el metabolismo lipídico por activación del receptor nuclear PPAR- α (receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo alfa), el cual regula la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos, el colesterol y las lipoproteínas¹⁶. La activación de PPAR- α estimula la β -oxidación de ácidos grasos en el hígado, reduciendo su disponibilidad para la síntesis y la secreción de VLDL, aumenta la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL), estimulando la hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos, y disminuye la expresión de apolipoproteína CIII, un factor inhibidor de la actividad de LPL, todas funciones que tienen como consecuencia global una disminución en la síntesis y un aumento en el remodelamiento de las lipoproteínas no HDL y una disminución en los niveles plasmáticos de triglicéridos¹⁶⁻²⁰. Por otro lado, la activación de PPAR- α aumenta la expresión de las apolipoproteínas A-I y A-II, lo que a su vez incrementa la síntesis y los niveles plasmáticos de HDL en humanos¹⁶⁻²⁰.

Por este impacto favorable sobre el perfil lipídico sanguíneo, los fibratos han sido utilizados como una alternativa farmacológica para el control de la aterosclerosis y sus complicaciones isquémicas. El estudio VA-HIT (Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial)²¹, demostró el impacto favorable de la monoterapia con fibratos sobre la enfermedad cardiovascular en prevención



secundaria en sujetos cuya principal anomalía lipídica basal era la presencia de niveles bajos de c-HDL (<40 mg/dl). Por lo tanto, esta evidencia -junto a otros estudios previos- apoya el impacto favorable que exhibe el uso de los fibratos como monoterapia en el manejo del riesgo cardiovascular aterosclerótico. Por otro lado, y en un contexto de terapia hipolipemiente combinada, el estudio ACCORD Lipid (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)²² -adicionando fenofibrato en pacientes con diabetes tipo 2 (DM-2) que ya estaban recibiendo terapia con estatinas- evidenció que la terapia combinada aumentaba los niveles de c-HDL y disminuía los triglicéridos, aunque la incidencia de eventos cardiovasculares no fue distinta entre ambos grupos de estudio. Debido a estos resultados, actualmente existe controversia sobre el verdadero impacto beneficioso de los fibratos en la prevención de eventos cardiovasculares cuando se asocian a un tratamiento óptimo con estatinas. Sin embargo, un artículo reciente -que analizó post-hoc el subgrupo de pacientes con dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥ 204 mg/dL y c-HDL ≤ 34 mg/dL) que fueron incluidos en los últimos grandes estudios con fibratos- demostró que este fármaco disminuiría significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con sujetos que no presentaban esta dislipidemia.²³ Por lo tanto, el uso de este fármaco asociado a estatinas podría recomendarse en pacientes con dislipidemia aterogénica, una alteración bioquímica característica de los pacientes con DM-2 y síndrome metabólico.

Buscando avanzar en la comprensión de los efectos de los fibratos sobre el metabolismo del colesterol y la funcionalidad de las HDLs, el uso de modelos experimentales ofrecen una interesante alternativa de investigación. El ratón es ampliamente utilizado para estudios preclínicos de aterosclerosis, a pesar de que el metabolismo de lípidos y lipoproteínas de esta especie muestra ciertas diferencias con respecto al ser humano. Por lo tanto, en este trabajo se propuso evaluar el impacto de la administración de fibratos sobre el metabolismo del colesterol HDL y la función antioxidante plasmática, usando el ratón como modelo experimental.

Materiales y Métodos

Animales y dietas. En este trabajo, se utilizaron ratones machos C57BL/6 silvestres (2-3 meses de edad), que fueron mantenidos en condiciones de temperatura y ciclos de luz controlados. Estos fueron alimentados con dieta control (ProLab RMH 3000, Labdiet) suplementada con 0,2% de ciprofibrato (Sanofi) durante 7 días, con comida y agua disponibles ad libitum. Para los diferentes procedimientos

descritos a continuación, los ratones fueron anestesiados mediante inyección intraperitoneal de ketamina:xilacina. Los protocolos de cuidado, manejo y procedimientos experimentales en los animales fueron aprobados previamente por el Comité de Ética y Bienestar Animal de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Toma de muestras. Después de la inducción anestésica, los animales se sometieron a una fístula biliar para la recolección de bilis durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se extrajo sangre por punción de la vena cava inferior. El plasma se obtuvo por centrifugación de la sangre a 4000 rpm durante 20 minutos a 4°C y se almacenó a -20°C para los análisis correspondientes. A continuación, los animales fueron eutanasiados por dislocación cervical y se removió el hígado, el cual fue congelado en nitrógeno líquido antes de almacenarlo a -80°C para los análisis posteriores.

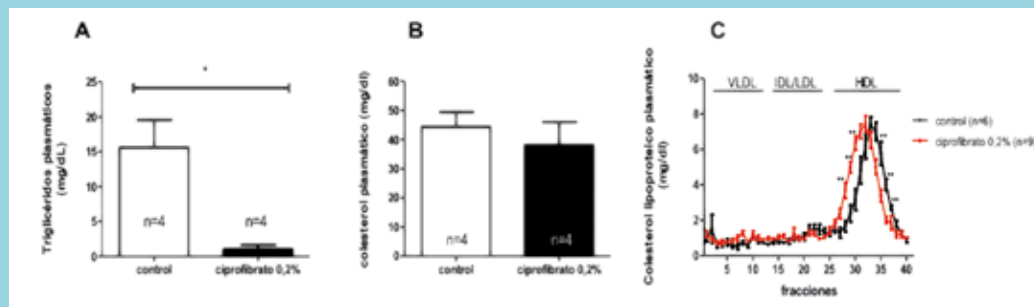
Fraccionamiento de las lipoproteínas plasmáticas y determinación del colesterol lipoproteico y colesterol, y triglicéridos plasmáticos totales. A partir del plasma, se realizó un fraccionamiento de las lipoproteínas plasmáticas mediante cromatografía líquida (FPLC) midiendo el contenido de colesterol en cada fracción, así como en el plasma total, por un ensayo enzimático descrito previamente²⁴. La concentración plasmática de triglicéridos se determinó utilizando un kit comercial (Sigma).

Preparación de muestras de hígado y análisis de expresión proteica hepática por Western blot. A partir del tejido hepático, se prepararon extractos de membranas celulares totales que fueron sometidas a separación electroforética del contenido proteico en geles de acrilamida al 10-12% seguido de transferencia a membranas de nitrocelulosa para análisis mediante inmunodetección por Western blot. Se utilizaron los anticuerpos contra SR-BI (anti-región carboxilo-terminal no comercial donado por el Dr. Monty Krieger, Massachusetts Institute of Technology, EE.UU.), ABCA1 (Novus), ABCG1 (Abcam), ABCG8 (donado por la Dra. Helen Hobbs, University of Texas, EE.UU.) y el control de carga ϵ -COP (también obtenido desde Massachusetts Institute of Technology, EE.UU.).

Análisis del daño oxidativo plasmático. Usando 2 μ L de plasma en dilución 1:10, se separaron las proteínas plasmáticas por electroforesis y se transfirieron a nitrocelulosa -como se describió previamente- para inmunodetección de



Figura 1: Efecto del ciprofibrato sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y colesterol lipoproteico en el ratón.



Los ratones C57BL/6 recibieron dieta control sin o con suplementación de ciprofibrato al 0,2% durante 7 días. Tras este tiempo, se obtuvieron muestras sanguíneas para medir los niveles totales de triglicéridos (A) y colesterol plasmático (B) en ayunas. Las lipoproteínas plasmáticas fueron separadas por cromatografía líquida y las fracciones obtenidas posteriormente se sometieron a análisis de colesterol (C). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

epítopes oxidados. La determinación de daño oxidativo proteico se realizó con un anticuerpo contra nitrotirosina (Millipore), 4-hidroxi-nonal (Abcam) y albúmina (Santa Cruz), este último como control de carga.

Medición del contenido de ADN hepático. Tras homogeneizar 50-100 mg de hígado en solución de Chomczynski con fenol-cloroformo, se precipitó el contenido de la fase orgánica con etanol, el cual fue procesado para cuantificación de ADN midiendo su absorbancia en un espectrofotómetro a 260 nm.

Determinación del contenido de colesterol hepático. Tras homogeneizar 0,1-0,15 gramos de hígado, se realizó una extracción orgánica de Folch recuperando la fase clorofórmica para secado, resuspensión y posterior determinación del contenido de colesterol como fue descrito previamente.

Evaluación de la funcionalidad antioxidante del plasma. Este ensayo detecta la tasa de oxidación de dihidro-rodamina (DHR) hacia rodamina fluorescente en ausencia o presencia de un volumen de plasma equivalente a 10 μ g de colesterol para cada muestra. La fluorescencia se midió cada 2 minutos durante 1 hora a 37°C a una longitud de onda de 485/538 nm excitación/emisión²⁵, para luego calcular la tasa de oxidación de cada muestra expresada como unidades arbitrarias de fluorescencia (UAF)/min.

Análisis estadístico. Los resultados de las variables continuas se presentan como promedio \pm desviación estándar (DE) y se aplicó el test U de Mann-Whitney para la comparación de los resultados de datos no paramétricos usán-

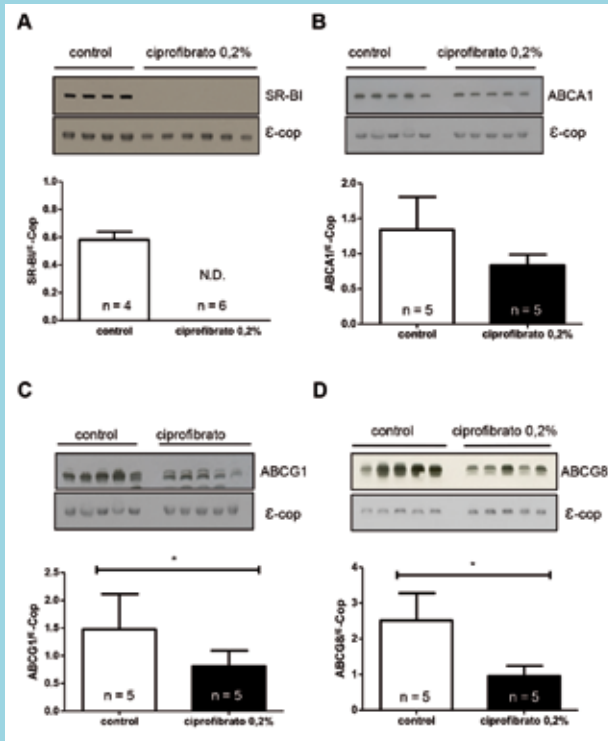
do el programa Graphpad. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con $p < 0,05$.

Resultados: Para evaluar el impacto de los fibratos sobre el metabolismo del colesterol HDL y la funcionalidad de estas lipoproteínas de alta densidad, se utilizaron ratones machos C57BL/6 alimentados con dieta control o esta misma dieta suplementada con 0,2% de ciprofibrato durante 7 días. Tras este período, se tomaron muestras de bilis, sangre e hígado a partir de ambos grupos experimentales.

Tamaño hepático. Con respecto a la condición control, el tratamiento con ciprofibrato indujo hepatomegalia, evidenciada por un aumento en el peso absoluto (desde $1,3 \pm 0,2$ g vs. $1,8 \pm 0,3$ g, $p < 0,0001$) como consecuencia de una hipertrofia -sin hiperplasia- hepatocitaria, ya que el uso de fibratos incluso determinó una disminución significativa en el contenido de ADN hepático (5727 ± 1422 ng ADN/mg hígado vs. 3770 ± 1263 ng ADN/mg hígado, $p = 0,0127$). Este incremento del tamaño hepático, inducido por el uso de fibratos, ha sido previamente reportado en los ratones, pero no ocurre en humanos.

Niveles de triglicéridos y colesterol plasmáticos totales y de colesterol lipoproteico. En muestras tomadas con condiciones de ayuno, el tratamiento con ciprofibrato disminuyó los niveles de triglicéridos plasmáticos ($15,6 \pm 3,97$ mg/dL vs. $0,98 \pm 0,63$ mg/dL, $p = 0,0286$) (fig. 1A), pero no modificó los niveles de colesterol plasmático total ($44,3 \pm 5,2$ mg/dL vs. $38,1 \pm 7,9$ mg/dL, $p = ns$) con respecto al grupo control (fig. 1B). Para evaluar eventuales cambios en fracciones específicas de colesterol lipoproteico, las muestras de plasma fueron sometidas a fraccionamien-

Figura 2: Efecto del ciprofibrato sobre los niveles proteicos hepáticos del receptor SR-BI y los transportadores ABCA1, ABCG1 y ABCG8 en el ratón.



Los ratones C57BL/6 recibieron dieta control sin (barras blancas) o con ciprofibrato 0,2% (barras negras) durante 7 días. Tras este período, se obtuvo tejido hepático para medir los niveles de SR-BI (A), ABCA1 (B), ABCG1 (C) y ABCG8 (D) mediante Western blot. N.D.: no detectable. * $p < 0,05$.

to cromatográfico seguido de medición del contenido de colesterol de cada fracción de elución. Como se muestra en la figura 1C, el peak de colesterol asociado a HDL se detectó entre las fracciones 27 y 39 en los ratones control (curva de color negro), en cambio, el tratamiento con ciprofibrato mostró un peak de colesterol HDL desplazado hacia fracciones más precoces de la elución cromatográfica (desplazamiento hacia la izquierda en la curva de color rojo), indicando la presencia de partículas de HDL de mayor tamaño (fig. 1C). Consistente con la medición de colesterol plasmático total, el contenido de colesterol lipoproteico, calculado como la suma del área bajo la curva de cromatografía, no resultó diferente entre el grupo tratado con ciprofibrato versus el grupo control.

Niveles proteicos hepáticos del receptor de HDL y transportadores involucrados en el metabolismo de colesterol. Debido al papel que juega el receptor de HDL SR-BI en la captación selectiva de colesterol HDL hacia el hígado, se evaluó el efecto del uso de ciprofibrato sobre

los niveles proteicos hepáticos de este receptor lipoproteico. Los resultados mostraron que los niveles proteicos hepáticos de SR-BI disminuyeron significativamente en los animales tratados con fibrato con respecto a su control (fig. 2A).

Del mismo modo, se estudiaron los niveles proteicos de transportadores de membrana relacionados con el eflujo de colesterol y la maduración de las partículas de HDL en el hígado. El transportador ABCA1, que promueve el eflujo de colesterol y fosfolípidos desde los hepatocitos hacia la apolipoproteína A-I pobre en lípidos, no se modificó por el tratamiento con fibrato ($p = ns$) (fig. 2B). En el caso de ABCG1, el transportador que media el eflujo de colesterol desde las células hepáticas no parenquimatosas, mostró una disminución significativa de su expresión como consecuencia del tratamiento con fibratos ($p = 0,0159$) (fig. 2C). Como hemos mencionado, el transporte reverso de colesterol es uno de los mecanismos más conocidos que explicaría el efecto antiaterogénico de las HDL. Este proceso culmina con la excreción de colesterol desde el hígado hacia la bilis. Por lo tanto, adicionalmente evaluamos la expresión del transportador ABCG8, involucrado en la secreción biliar de colesterol. Con respecto al control, el tratamiento con fibrato disminuyó significativamente los niveles proteicos de ABCG8 ($p = 0,0159$) (fig. 2D).

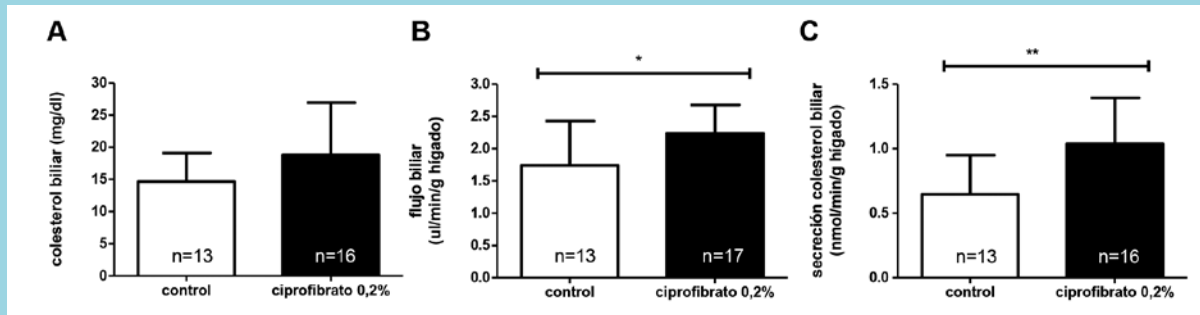
Contenido hepático de colesterol y secreción biliar de colesterol. Con respecto al grupo control, los hígados de los animales tratados con ciprofibrato presentaron niveles de colesterol disminuidos ($1,70 \pm 0,19$ mg/g hígado vs. $1,44 \pm 0,12$ mg/g hígado, $p = 0,045$).

Por otro lado, la concentración de colesterol en la bilis no se modificó por el tratamiento con fibrato ($14,7 \pm 4,5$ mg/dL vs. $18,8 \pm 8,1$ mg/dL, $p = ns$) (fig. 3A), sin embargo, debido a un aumento en el flujo biliar ($p = 0,0152$) (fig. 3B), la secreción de colesterol biliar aumentó significativamente (desde $0,65 \pm 0,3$ nmol/min/g hígado a $1,04 \pm 0,36$ nmol/min/g hígado, $p = 0,0017$) por el uso de ciprofibrato (fig. 3C).

Daño oxidativo y nitrosativo plasmático. Además del transporte de lípidos, las HDL -debido a su contenido de enzimas antioxidantes- modulan el estrés oxidativo, proceso que se produce por un aumento de las especies reactivas de oxígeno debido a una alteración del metabolismo celular o factores exógenos, provocando daño a nivel molecular (lípidos y proteínas) y celular. De esta forma, se estudió el impacto de la administración de fibratos sobre la nitrosilación en residuos de tirosina y la presencia de lí-



Figura 3: Efecto del ciprofibrato sobre la concentración de colesterol biliar, flujo biliar y secreción de colesterol biliar en el ratón.



Los ratones C57BL/6 recibieron dieta control sin (barras blancas) o con ciprofibrato al 0,2% (barras negras) durante 7 días. Tras este tiempo, se recolectó bilis para medir la concentración de colecsterol biliar (A), el flujo biliar (B) y la secreción de colecsterol biliar (C). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

pidos peroxidados asociados a proteínas plasmáticas. Con respecto al control, el tratamiento con ciprofibrato aumentó los niveles de nitrotirosina ($p=0,0079$) (fig. 4A), pero no modificó los de 4-hidroxinonenal ($p=ns$), asociados a proteínas plasmáticas (fig. 4B).

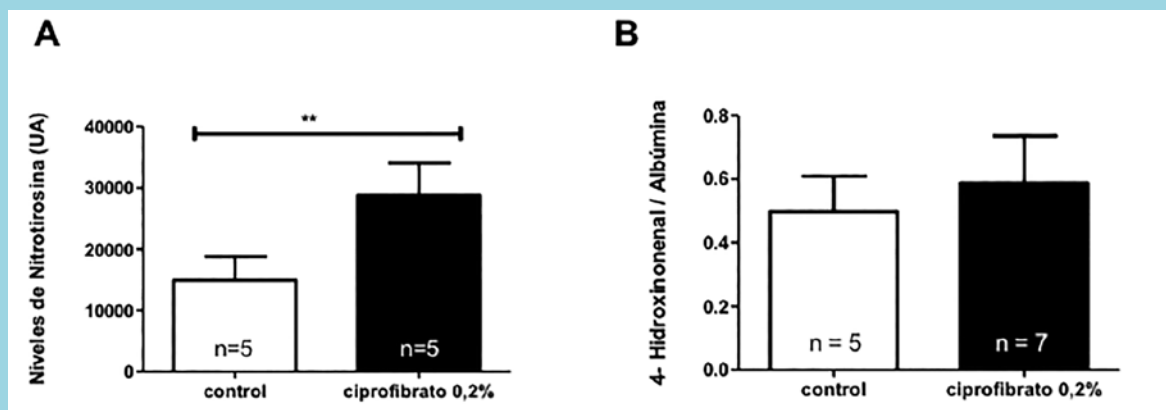
Funcionalidad antioxidante plasmática. Por otro lado, las partículas de HDL determinan en forma importante la funcionalidad antioxidante del plasma. Así, analizamos la capacidad antioxidante del plasma mediante un ensayo que detecta la oxidación de dihidrorodamina (DHR) a rodamina fluorescente en el tiempo. Usando este método, la fluorescencia de rodamina aumenta a medida que transcurre el ensayo, sin embargo, el contenido de antioxidantes del plasma será capaz de atenuar la oxidación espontánea del fluoróforo y, por tanto, disminuirá la pendiente de formación del producto oxidado. Comparando la capacidad antioxidante, el plasma total de los ratones alimentados con dieta suplementada con ciprofibrato

mostró una pendiente en la curva de formación de rodamina significativamente menor con respecto al grupo control (13,9 vs. 22,4 UAF de rodamina/min, $p < 0,001$, modelo lineal-varianza univariante), lo que indica que el tratamiento con este hipolipemiente mejora la capacidad antioxidante del plasma en el ratón (fig. 5).

Discusión: El presente estudio propuso evaluar el efecto de los fibratos sobre el metabolismo del colesterol HDL y la funcionalidad de estas lipoproteínas usando al ratón como modelo experimental de trabajo.

Consistente con lo descrito previamente en roedores, los resultados muestran que el tratamiento con fibrato en ratones produjo hepatomegalia, lo cual se explica por hipertrofia -sin hiperplasia- hepatocelular como consecuencia de un efecto proliferativo perioxosomal reportado previamente en ratones^{20,26}. Esto se debe a que los fibratos son activadores del receptor nuclear PPAR- α , el cual estimula la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de

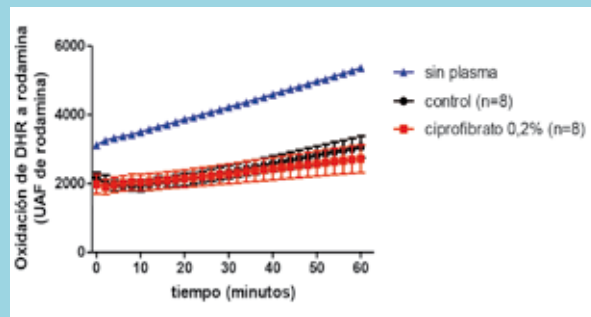
Figura 4: Efecto del ciprofibrato sobre daño oxidativo proteico plasmático en el ratón.



Los ratones C57BL/6 recibieron dieta control sin (barras blancas) o con ciprofibrato al 0,2% (barras negras) durante 7 días. Tras este tiempo, se tomaron muestras sanguíneas para medir marcadores de daño oxidativo (nitrotirosina (A) y 4-hidroxinonenal (B)) en plasma mediante Western blot. ** $p < 0,01$.



Figura 5: Efecto del ciprofibrato sobre la capacidad antioxidante plasmática en el ratón.



Los ratones C57BL/6 recibieron dieta control sin o con ciprofibrato al 0,2% durante 7 días. Tras este tiempo, se obtuvieron muestras sanguíneas para medir la oxidación de DHR hacia rodamina fluorescente durante 1 hora en ausencia de plasma (color azul) o la presencia de plasma obtenido de ratones alimentados con dieta control (color negro) o suplementada con ciprofibrato (color rojo).

lípidos (p.e., β -oxidación de ácidos grasos) presentes en los peroxisomas de los hepatocitos de los roedores²⁷. En relación a este resultado, es importante destacar que este efecto no ha sido observado en humanos.

Característicamente, los fibratos estimulan la β -oxidación de ácidos grasos y la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos, de modo que se esperaba que el tratamiento con ciprofibrato disminuyera los niveles de triglicéridos plasmáticos en los ratones. En contraste, los niveles de colesterol plasmático total no se modificaron por el uso de fibratos, aunque se observó un aumento en el tamaño, pero no en el contenido de colesterol, de las partículas HDL. En roedores, se ha descrito que los fibratos incluso disminuyen los niveles de c-HDL pues reducen la expresión de sus componentes apolipoproteicos apoA-I y apo A-II²⁸, contrario a lo que ocurre en humanos, debido -en el caso de la apo A-I- a una variante nucleotídica en el promotor del gen correspondiente, lo que indica, la existencia de una regulación especie-específica de esta apolipoproteína por efecto de esta clase de hipolipemiantes²⁹.

Los niveles proteicos hepáticos del receptor de HDL SR-BI fueron suprimidos por el tratamiento con fibrato, lo que se correlaciona con el aumento en el tamaño de las partículas de HDL secundario a una menor captación selectiva hepática de colesterol mediada por este receptor. Las modificaciones observadas en el perfil de colesterol lipoproteico y en los niveles de SR-BI en el hígado del ratón ya habían sido previamente descritas y publicadas por nuestro laboratorio³⁰. En ratones, los fibratos también disminuyen la expresión de la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP)³¹, que media la transferencia de fosfolípidos desde VLDL a HDL, lo que también podría

contribuir al remodelamiento de partículas de HDL. Debido a la expresión prácticamente indetectable de SR-BI, habríamos esperado un aumento significativo en los niveles de c-HDL y -eventualmente- un mayor incremento en el tamaño de estas partículas lipoproteicas. Sin embargo, el ciprofibrato actúa como activador de un factor transcripcional, de modo que puede plantearse la modulación de varios otros genes (apo A-I, apo A-II, apo C-III, lipasa lipoproteica, PLTP, ABCA1 y ABCG1) que regulan en el metabolismo de HDL lo que estaría determinando efectos compensatorios (p.e., menor síntesis y/o mayor catabolismo de HDL) sobre el dramático impacto detectado en los niveles proteicos de SR-BI en el hígado. Para evaluar esta proposición, medimos los niveles proteicos de los transportadores ABCA1 y ABCG1 hepáticos: el primero está involucrado en la biogénesis de HDL nacientes y la mantención de los niveles de HDL plasmáticos, mientras el segundo contribuye al eflujo de colesterol desde células periféricas y células hepáticas no parenquimatosas durante la maduración de las partículas de HDL. El tratamiento con fibratos disminuyó los niveles proteicos hepáticos de ABCG1, pero no ABCA1. Estos resultados indicarían que la maduración hepática de las partículas de HDL estaría disminuida por el uso de fibratos, lo que compensaría la disminución del catabolismo selectivo del colesterol de HDL debido a la ausencia de SR-BI, explicando así que los niveles de c-HDL plasmáticos no se modificaran en forma neta por este tratamiento.

El transporte reverso de colesterol es una de las funciones claves y más conocidas de las lipoproteínas HDL. Como consecuencia de este proceso, el colesterol es removido desde los tejidos periféricos, incorporado en esta clase lipoproteica, transportado en la circulación, entregado al hígado por vía directa o indirecta -dependiendo de la especie- y finalmente es excretado por la bilis. El transportador ABCG8, expresado en la superficie canalicular de los hepatocitos junto con ABCG5, es el encargado de la secreción de colesterol desde el hígado hacia la bilis. Con el uso de fibratos, los niveles proteicos hepáticos de ABCG8 disminuyeron significativamente, aunque el contenido de colesterol biliar no se modificó e incluso se detectó un aumento en la tasa neta de secreción biliar de colesterol como consecuencia de un incremento significativo en el flujo biliar. Debido a que la principal fuerza motora del flujo biliar y de la secreción de colesterol y fosfolípidos biliares es la secreción de sales biliares, el efecto estimulador del ciprofibrato sobre la secreción biliar podría explicarse por una inducción de la expresión hepática del transportador sinusoidal (NTCP) y/o del transportador canalicular



BSEP (Biliary Salt Export Pump) de sales biliares lo que facilitaría el flujo transhepático de sales biliares³².

Considerando integralmente los resultados discutidos anteriormente a nivel hepático, el potente efecto del tratamiento con fibrato sobre la supresión de la expresión de SR-BI, que disminuye la captación de colesterol HDL hacia el hígado, y el aumento de la secreción del colesterol hacia la bilis podrían explicar la disminución en el contenido de colesterol hepático observado en los ratones tratados con esta clase de hipolipemiente. De hecho, estudios previos³³ han demostrado que el uso de bezafibrato también determina una reducción en los niveles de colesterol hepático en asociación con una inducción de SREBP-2, el factor transcripcional clave en el control de la expresión de HMGCoA reductasa, la enzima limitante en la síntesis de colesterol.

Además del transporte de lípidos, las partículas de HDL -debido a su contenido de varias enzimas antioxidantes- modulan el estrés oxidativo, proceso que refleja el desbalance entre la formación de agentes oxidantes y las defensas antioxidantes endógenas³⁴. De esta forma, bajos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) son esenciales para el funcionamiento normal de las células y la preservación de la funcionalidad de biomoléculas y complejos polimoleculares extracelulares, mientras que su aumento suprafiológico gatilla modificaciones oxidativas a nivel mono- y polimolecular (lípidos, proteínas, lipoproteínas) y celular. Además, la interacción de ROS y óxido nítrico, un potente regulador del tono vascular, entre otras funciones, determina la producción de especies reactivas de nitrógeno (RNS) que potencian el daño molecular y celular como consecuencia de nitrosilaciones³⁵. Tanto la oxidación como la nitrosilación de proteínas y lípidos han surgido como marcadores de daño oxidativo y se detectan -e incluso tendrían un papel causal- en una amplia variedad procesos patológicos, incluyendo las enfermedades crónicas no transmisibles³⁵. En nuestro estudio, el ciprofibrato aumentó significativamente los niveles plasmáticos de nitrotirosina, indicando que la administración de esta droga en ratones silvestres generó estrés nitrosativo. Sin embargo, no observamos modificaciones en los niveles de 4-hidroxinonenal, producto de

oxidación lipídica asociado a proteínas plasmáticas, indicando que este fibrato no tiene efecto en el daño oxidativo a lípidos, aunque no puede descartarse un resultado falso negativo dependiente de la calidad del anticuerpo utilizado. De hecho, Nakajima et al.,³⁶ han reportado que la activación de PPAR- α resulta en la sobreproducción de ROS en el músculo y el hígado de ratones tratados con fibratos y daño oxidativo dependiente de 4-hidroxinonenal como consecuencia de la inducción de varios genes que codifican enzimas generadoras de ROS como AOX y CYP4A y que son regulados por PPAR- α .

Por otro lado, la medición de la capacidad antioxidante evidenció que el plasma de animales alimentados con dieta suplementada con fibrato tenía mayor capacidad antioxidante que su control respectivo. A primera vista, este resultado parece contradictorio con los hallazgos de mayor estrés oxidativo plasmático demostrado para el uso de fibratos. Sin embargo, los fibratos -como activadores de factores transcripcionales como PPAR- α - tienen la posibilidad de ejercer efectos pleiotrópicos y, por tanto, no descartamos que su administración pueda estar ejerciendo efectos inductores en algunas enzimas antioxidantes asociadas a las partículas de HDL, aunque finalmente el balance entre la generación de estrés oxidativo y la estimulación de defensa antioxidante dependiente de HDL sea negativo a favor de un daño nitrosativo de las proteínas plasmáticas. Tampoco se puede descartar que el efecto primario del ciprofibrato sea la inducción de estrés oxidativo, lo cual gatilla mecanismos compensatorios fibrato-independientes -como una mayor actividad antioxidante de HDL- tendientes a contrarrestar el ambiente pro-oxidante inducido por esta clase de hipolipemiantes en el ratón.

Los resultados de este estudio han permitido obtener nueva información sobre el efecto metabólico y funcional de la administración de fibratos en ratones, lo cual podría ayudar comprender los resultados de estudios clínicos recientes que han usado esta clase de hipolipemiantes en humanos.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por el proyecto regular N°1110712 del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico - Chile.



Referencias

1. YUSUF S, REDDY S, OUNPUU S AS. Global Burden of Cardiovascular Diseases part I: General considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-2753.
2. YUSUF S, REDDY S, OUNPUU S AS. Global Burden of Cardiovascular Diseases part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-2864.
3. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
4. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN, BREWER HB JR, CLARK LT, HUNNINGHAKE DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
5. LINK J, ROHATGI A, DE LEMOS J. HDL Cholesterol: Physiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32:268-314.
6. CHOI BG, VILAHUR G, YADEGAR D, VILES-GONZALEZ JF, BADIMON JJ. The role of high-density lipoprotein cholesterol in the prevention and possible treatment of cardiovascular diseases. *Curr Mol Med*. 2006;6:571-587.
7. SINGH I, SHISHEHBOR M AB. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target. A systematic review. *JAMA*. 2007;298:786-798.
8. TOTH PP. HIGH-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol*. 2005;96:50K - 58K; discussion 34K - 35K.
9. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Ministerio de Salud de Chile.
10. ACTON S, RIGOTTI A, LANSCHULZ KT, XU S, HOBBS HH, KRIEGER M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* (80-). 1996;271:518-520.
11. FIELDING CJ, FIELDINST PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995;36:211-228.
12. ZANONI P, KHETARPAL SA, LARACH DB, HANCOCK-CERUTTI WF, MILLAR JS, CUCHEL M, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016;351:1166-1171.
13. HAFIANE A, GENEST J. HDL, atherosclerosis, and emerging therapies. *Cholesterol*. 2013; 2013: 891403
14. GORDON SM, HOFMANN S, ASKEW DS, DAVIDSON WS. High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22: 9-15.
15. RADER DJ, HOVINGH GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384: 618-25
16. KERSTEN S. Peroxisome proliferator activated receptors and lipoprotein metabolism. *PPAR Res*. 2008; 2008: 1-11.
17. TENENBAUM A, FISMAN EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 125.
18. BERGER JP, AKIYAMA TE, MEINKE PT. PPARs: Therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26: 244-251.
19. KERSTEN S, DESVERGNE B, WAHLI W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000; 405: 421-424.
20. FRUCHART JC, STAEELS B, DURIEZ P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2001; 3: 83-92.
21. ROBINS SJ, COLLINS D, WITTES JT, PAPADEMETRIOU V, DEEDWANIA PC, SCHAEFER EJ, et al. Relation of Gemfibrozil Treatment and Lipid Levels With Major Coronary Events. *JAMA*. 2001; 285: 1585-1591.
22. GINSBERG HN, MARSHALL BE, LOVATO LC, CROUSE III JR, LEITER LA, LINZ P, FRIEDEWALD WT, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Me-



- Illitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-1574.
23. SACKS FM, CAREY VJ FJ-C. Correspondence on Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363: 692-694.
 24. AILAIN C, POON L, CHAN C, RICHMOND W, FU P. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. *Clin Chem.* 1974; 20: 470-475.
 25. KELESIDIS T, CURRIER JS, HUYNH D, MERIWETHER D, CHARLES-SCHOEMAN C, REDDY ST, et al. A biochemical fluorometric method for assessing the oxidative properties of HDL. *J Lipid Res.* 2011; 52: 2341-2351.
 26. REDDY J, QURESHI S. Tumorigenicity of the hypolipidaemic peroxisome proliferator ethyl-alpha-p-chlorophenoxyisobutyrate (clofibrate) in rats. *Br J Cancer.* 1979; 40: 476-482.
 27. LAZAROW PB. Rat liver peroxisomes catalyze the beta oxidation of fatty acids. *J Biol Chem.* 1978; 253: 1522-1528.
 28. STAELS B, VAN TOL A, ANDREU T, AUWERX J. Fibrates influence the expression of genes involved in lipoprotein metabolism in a tissue-selective manner in the rat. *Arter Thromb.* 1992; 12: 286-294.
 29. STAELS B, AUWERX J. Regulation of apo A-I gene-expression by fibrates. *Atherosclerosis.* 1998; 137: S19-S23.
 30. MARDONES P, PILON A, BOULY M, DURAN D, NISHIMOTO T, ARAI H, et al. Fibrates Down-regulate Hepatic Scavenger Receptor Class B Type I Protein Expression in Mice. *J Biol Chem.* 2003; 278: 7884-7890.
 31. BOULY M, MASSON D, GROSS B, JIANG XC, FIEVET C, CASTRO G, et al. Induction of the phospholipid transfer protein gene accounts for the high density lipoprotein enlargement in mice treated with fenofibrate. *J Biol Chem.* 2001; 276: 25841-25847.
 32. KOK T, BLOKS VW, WOLTERS H, HAVINGA R, JANSEN PL, STAELS B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)-mediated regulation of multidrug resistance 2 (Mdr2) expression and function in mice. *Biochem J.* 2003; 369: 539-547.
 33. NAKAJIMA T, TANAKA N, SUGIYAMA E, KAMIJO Y, HARA A, HU R, et al. Cholesterol-lowering effect of bezafibrate is independent of peroxisome proliferator-activated receptor activation in mice. *Biochem Pharmacol.* 2008; 76: 108-119.
 34. PELUFFO G, RADI R. Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovasc Res.* 2007; 75: 291-302.
 35. HSIEH H-J, LIU C-A, HUANG B, TSENG AH, WANG DL. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci.* 2014; 21: 3 .
 36. NAKAJIMA T, TANAKA N, LI G, et al. Effect of bezafibrate on hepatic oxidative stress: comparison between conventional experimental doses and clinically-relevant doses in mice. *Redox Rep.* 2010;15:123-130.



Dilucidando el mecanismo de acción de los fibratos

Mario Chiong

Advanced Center For Chronic Diseases. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

Recibido 16 de Agosto 2016 / Aceptado 23 de agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:144-146

La hipertrigliceridemia y el bajo colesterol HDL se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria¹. Además, la hipertrigliceridemia es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria¹. El tratamiento con fibratos induce una disminución importante en los triglicéridos plasmáticos y se asocia generalmente con una disminución moderada del colesterol LDL y un aumento en las concentraciones de colesterol HDL². Los ensayos de prevención secundaria en la enfermedad coronaria (por ejemplo, LOCAT, BECAIT, BIP y DAIS) con fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo) han demostrado que la reducción de los triglicéridos y el aumento del colesterol HDL, sin afectar significativamente el colesterol

LDL, se asocian con el estrechamiento del lumen de las arterias coronarias³⁻⁶. Por otra parte, el estudio VA-HIT demostró que gemfibrozilo disminuye la mortalidad por enfermedades de las arterias coronarias en los ensayos de prevención secundaria, en parte por el aumento del colesterol HDL⁷. La recomendación para el uso de los fibratos en ciertos tipos de dislipidemias ha ganado el apoyo adicional de un análisis de subgrupos de la Helsinki Heart Study⁸, que demostró que la mejor eficacia preventiva se logra en un subconjunto de aproximadamente 10% de la población de estudio que tenía basalmente una razón de colesterol LDL:HDL > 5 y un nivel de triglicéridos de 2-3 mmol/L⁹⁻¹⁰.

Sin embargo, en el estudio VA-HIT se concluyó que la

Correspondencia:
Dr. Mario Chiong
mchiong@uchile.cl



reducción de los eventos cardiovasculares inducida por gemfibrozilo no podía explicarse completamente por el aumento del 6% en el colesterol HDL¹¹. El análisis de las subpoblaciones de HDL indicó que la mejora mediada por gemfibrozilo en el riesgo de enfermedad cardiovascular podría no ser el resultado de sus efectos sobre el HDL¹². A partir de este trabajo se ha especulado que es muy posible que gran parte de los beneficios cardiovasculares de gemfibrozilo se deban a un espectro mucho más amplio de efectos sobre los procesos metabólicos que no se refleja por cambios en los lípidos de la sangre y subpoblaciones de HDL¹².

Buscando en avanzar sobre la comprensión de los efectos de los fibratos en la reducción de los eventos cardiovasculares, en este número, el trabajo de Mendoza y colaboradores¹³, describe un modelo experimental en ratón para evaluar los efectos de los fibratos sobre el metabolismo del colesterol y de la funcionalidad de los HDL. Este estudio propone una alternativa muy interesante para poder seguir profundizando sobre los posibles mecanismos de

acción farmacológica de los fibratos y su efecto beneficioso en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

En el trabajo de Mendoza y colaboradores, se determinó que el tratamiento de los ratones con dieta suplementada con 0,2% de ciprofibrato durante 7 días indujo hepatomegalia, y redujo los niveles de triglicéridos plasmáticos sin modificar los del colesterol total. Sin embargo, los animales tratados con ciprofibrato tenían partículas HDL de mayor tamaño que los animales controles. Además, estos animales tenían reducción en el metabolismo y contenido del colesterol hepático. Todos estos cambios se acompañaron con un aumento del nivel de estrés oxidativo con un incremento en la actividad de enzimas antioxidantes plasmáticas. Todos estos hallazgos reproducen los hallazgos descritos en los pacientes tratados con fibratos, y permite proyectar que el modelo en ratón desarrollado por Mendoza y colaboradores puede ser una excelente herramienta para dilucidar los mecanismos cardioprotectores de los fibratos.



Referencias

1. FRUCHART JC, DURIEZ P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:39-64.
2. STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, SCHOONJANS K, LEITERSDORF E, FRUCHART JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
3. FRICK MH, SYVANNE M, NIEMINEN MS, KAUMA H, MAJAHALME S, VIRTANEN V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997;96:2137-2143.
4. RUOTOLO G, ERICSSON CG, TETTAMANTI C, KARPE F, GRIP L, SVANE B, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-1656.
5. GOLDENBERG I, BENDERLY M, GOLDBOURT U, GROUP BIPS. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:459-465.
6. VAKKILAINEN J, STEINER G, ANSQUER JC, AUBIN F, RATTIER S, FOUCHER C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-1737.
7. OTVOS JD, COLLINS D, FREEDMAN DS, SHALAUROVA I, SCHAEFER EJ, MCNAMARA JR, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-1563.
8. FRICK MH, ELO O, HAAPA K, HEINONEN OP, HEINSALMI P, HELO P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
9. HUTTUNEN JK, MANNINEN V, MANTTARI M, KOSKINEN P, ROMO M, TENKANEN L, et al. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med* 1991;23:155-159.
10. HUTTUNEN JK, HEINONEN OP, MANNINEN V, KOSKINEN P, HAKULINEN T, TEPPU L, et al. The Helsinki Heart Study: an 8.5-year safety and mortality follow-up. *J Intern Med* 1994;235:31-39.
11. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D, FYE CL, ANDERSON JW, ELAM MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
12. ASZTALOS BF, COLLINS D, HORVATH KV, BLOOMFIELD HE, ROBINS SJ, SCHAEFER EJ. Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Metabolism* 2008;57:77-83.
13. MENDOZA C, QUIÑONES V, AMIGO L, BUSSO D, MAIZ A, RIGOTTI A. Efecto del ciprofibrato sobre el metabolismo del colesterol HDL y la capacidad antioxidante plasmática en el ratón. *Rev Chil Cardiol* 2016; 35: 133-143.



Tratamiento anticoagulante oral en pacientes sometidos a remplazo valvular en un hospital general de Antofagasta, Chile

Carlos Arce¹, Ian Mir², Piero Maqueira², Bruno Solari¹, Javier Labbé³⁻⁴.

¹ Médico Cirujano; ² Estudiante de Medicina Universidad de Antofagasta; ³ Cirujano Cardiovascular.

⁴ Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile.

Recibido 27 de Mayo 2016 / Aceptado 19 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:147-151

Introducción: La atención de pacientes con remplazo valvular cardíaco constituye una actividad importante en cardiología. Si bien el recambio valvular representa una alternativa terapéutica eficaz para el manejo de esta patología, muchos pacientes requieren de tratamiento anticoagulante oral (TACO) para lograr mayor sobrevida.

Objetivos: Describir los resultados terapéuticos obtenidos en un cohorte de pacientes sometidos a recambio valvular, controlados en el Hospital Regional de Antofagasta.

Resultados: Se identificaron 180 pacientes con remplazo valvular de los cuales 135 cumplieron criterios de inclusión. Hubo 76 mujeres (56,3%), 59 hombres (43,7%); la edad global promedio fue 62 años (28-90), 59 años (30-90) en las mujeres y 64 (36-81) en los hombres. La válvula intervenida fue la aórtica en 69 pacientes (51,1%), mitral en 60 (44,5%), aór-

tica y mitral en 5 (3,7%), y tricúspide en 1 paciente (0,7%). No hubo casos de recambio valvular pulmonar. Se instalaron 122 válvulas mecánicas (90,4%) y 13 válvulas biológicas (9,6%). El INR promedio fue 2,64 (1,11-5,47). Según válvula intervenida el INR promedio fue: mitral 2,50 (1,11-4,89), aórtica: 2,75 (1,19-5,47), mitral y aórtica: 2,65 (1,28-3,74), y tricúspide: 1,87. Del total de cirugías valvulares, 77 (57,03%) se encontraron dentro del rango terapéutico deseado: (mitral 33/60, Aórtica 43/69 mitral y aórtica 0/5, Tricúspide: 0/1). 58 pacientes (42,97%) se encontraron fuera del rango terapéutico deseado.

Conclusión: Los resultados obtenidos en nuestro centro se encuentran por debajo de las recomendaciones nacionales. La dificultad por obtener mejores resultados refuerza el uso de prótesis biológicas y la implementación óptima de un policlínico de tratamiento anticoagulante (TACO).

Correspondencia:
Dr. Carlos Arce Nuñez
arce.cnunez@gmail.com



Oral anticoagulant treatment (OAT) in patients with cardiac valve replacement at a general hospital in Antofagasta, Chile

Background: Care of patients with cardiac valve replacement often includes the need for anticoagulation which prevents complications that may decrease survival rate.

Aim: to describe the experience with OAT in a cohort of patients with cardiac valve replacement at the Regional Hospital in Antofagasta

Results: 135 out of 180 patients fulfilled inclusion criteria. There were 76 females (56.3%) and 59 males (43.7%), with a mean of 62 years old (28-90), 59 (30-90) in females and 64 (36-81) in males. The valve replaced was the aortic in 69 patients (51.1%), the mitral in 60 (44.5%), both the aortic and the mitral valve in 5 (3.7%). Only 1 patients had a tricuspid valve replaced. 122 mechanical valves (90.4%)

and 13 biological valves (9.6%) were implanted. The overall mean INR was 2.64 (1.11 - 5.47). The mean INR value according to the valve replaced was: mitral valve 2.5 (1.11-4.89), aortic valve 2.75 (1.19-5.47) and mitral plus aortic valve 2.65 (1.28-3.74). Overall, 58 patients were found to be outside the therapeutic target.

Conclusion: These results are less satisfactory than those proposed by national guidelines. The anticoagulant clinic must be optimized and more biological rather than mechanical valves should be used for cardiac valve replacement

Key words: Cardiac surgery, cardiac valve replacement, oral anticoagulation



Introducción: La patología valvular continúa siendo hoy en día un desafío terapéutico para el cirujano cardiovascular, afectando actualmente a más de cien millones de personas¹ y realizándose alrededor de 90.000 recambios valvulares al año en Estados Unidos y 50.000 en Europa¹⁻³. El avance de la tecnología y la depuración de la técnica quirúrgica han permitido disminuir las tasas de morbimortalidad atribuidas a la cirugía de recambio valvular. No obstante, los pacientes sometidos a recambio valvular por prótesis mecánicas continúan siendo un grupo con alto riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas, tales como embolia cerebral o trombosis valvulares, incidencia que se reporta alrededor de 0,6-2,3% y 0,3-1,3% anual, respectivamente^{1-2,4}, y que justifica el uso a largo plazo de TACO como profilaxis tromboembólica².

Los anticoagulantes orales más utilizados en Chile son el Acenocumarol y la Warfarina, antagonistas de la vitamina K que son monitorizados mediante el INR (International Normalized Ratio) deseado para cada tipo de paciente, sus factores de riesgo, el tipo de prótesis utilizada (biológica o mecánica), y su ubicación anatómica. Esta última influye considerablemente en el rango terapéutico de INR deseado, ya que existe un mayor índice de tromboembolismo en recambio valvular mitral versus recambio valvular aórtico, con cifras que rodean el 2,0% y el 4,0% anual, respectivamente^{2-4,6}. Es por ello que hoy en día los valores de INR deseado fluctúan con rangos que van desde INR 2,0-3,0 dependiendo del modelo de válvula aórtica, a INR 2,5-3,5 en los demás tipos de recambio valvular, incluyendo los múltiples^{2,4}.

Si bien existen reportes que muestran beneficios de un manejo anticoagulante oral más agresivo con INR mayor para todos los pacientes (> 3,0), el riesgo de complicaciones hemorrágicas aumenta, lo que hace necesario encontrar un equilibrio en el uso del TACO, ya que las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas representan cerca del 75% de las complicaciones totales en este tipo de pacientes⁷. Todo esto demuestra la importancia de un adecuado control del TACO a fin de prevenir complicaciones en estos pacientes.

El objetivo de este trabajo fue determinar el nivel de cumplimiento del rango terapéutico óptimo deseado durante el manejo con TACO en pacientes sometidos a recambio valvular cardiaco y controlados en el Hospital Regional de Antofagasta.

Materiales y Métodos: Se efectuó un estudio re-

trospectivo observacional en pacientes sometidos a recambio valvular cardíaco y controlados en el policlínico de TACO en el Hospital de Antofagasta entre Enero de 1990 y Diciembre de 2014. Los criterios de inclusión fueron: recambio valvular, período entre Enero 1990 y Diciembre 2014 y tener al menos 2 controles en el policlínico de TACO. El criterio de exclusión fue un seguimiento irregular en el policlínico de TACO.

Se midieron variables demográficas y se estimó el valor promedio y la desviación estándar para las variables continuas, considerando como “dentro de rango terapéutico deseado” a todos los pacientes con INR entre 2,5-3,5 para recambio de válvula mitral (RVM), y INR 2,0-3,0 para recambio de válvula aórtica (RVA). En el caso de recambio doble (RVA+RVM), se consideró la anticoagulación en rango de válvula mitral (INR 2,5-3,5). El estudio contó con la aprobación del comité ético científico del Hospital Regional de Antofagasta.

Resultados: De un total de 180 pacientes intervenidos por recambio valvular cardíaco, 135 cumplieron criterios de inclusión. Las principales causas de recambio valvular fueron por estenosis, seguidas por enfermedad reumática e insuficiencia valvular, con un porcentaje menor de pacientes sin registro de causa (Figura 1). Del total de pacientes incluidos, 76 (56,3%) fueron mujeres y 59 (43,7%) fueron hombres. La edad promedio global fue de 62,1 años \pm 11,31 (28-90); la edad promedio para mujeres y para hombres fue 59 años \pm 11,4 (39-90) y 64 \pm 10,38 (36-81), respectivamente. El tipo de reemplazo valvular (RV) fue: RV Aórtico: 69 (51,1%), RV Mitral: 60 (44,5%), RV Aórtico-Mitral: 5 (3,7%), y RV Tricúspide: 1 (0,7%). No hubo casos de recambio valvular pulmonar (Tabla 1).

Se instalaron 122 válvulas mecánicas (90,4%) y 13 válvulas biológicas (9,6%). Las válvulas fueron seleccionadas según el médico tratante, las características propias de cada paciente y la disponibilidad de recursos protésicos. El porcentaje de protrombina (%PT) promedio fue de 37,53% \pm 12,67 (16,0-84,0), con un INR promedio de 2,64 \pm 0,69 (1,11-5,47). El INR promedio según válvula intervenida fue: Aórtica: 2,75 \pm 0,67 (1,19-5,47), Mitral 2,50 \pm 0,68 (1,11-4,89), Aórtica y Mitral: 2,65 \pm 1,01 (1,28-3,74) y Tricúspide: 1,87. Del total de cirugías valvulares, 77 (57,03%) pacientes se encontraron dentro del rango terapéutico deseado post-quirúrgico (Aórtica: 43/69, Mitral: 33/60, Aórtica-Mitral: 0/5, Tricúspide: 0/1), con un total de 58 pacientes (42,97%) fuera del rango sugerido (figura 2).

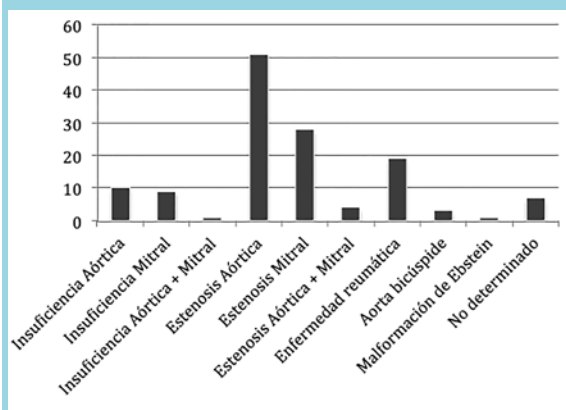


Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a recambio valvular (Promedio, DE, y Porcentaje).

Edad (años, σ)	62,1	\pm 11,31	
Género (n, σ , %):			
• Masculino	59	\pm 10,38	(22,6)
• Femenino	76	\pm 11,4	(77,4)
Intervención quirúrgica (n, %):			
• RVA*	69		(51,1)
• RVM**	60		(44,5)
• RVA + RVM	5		(3,7)
• RVT***	1		(0,7)
Prótesis (n, %):			
• Mecánica	122		(90,4)
• Biológica	13		(9,6)
% Protrombina (, σ)	37,53	\pm 12,67	
INR (, σ)	2,64	\pm 0,69	

*RVA: recambio válvula aórtica. **RVM: recambio válvula mitral.
***RVT: recambio válvula tricúspide.

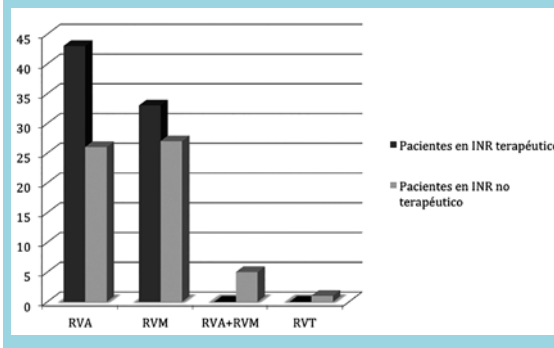
Figura 1: Causas de recambio valvular (n).



Discusión: Actualmente, la novena edición del "American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines" sugiere la utilización de antagonistas de la vitamina K en todo paciente con prótesis valvular mecánica (evidencia grado 1B), recomendando un INR terapéutico objetivo de 2,5 para RVA (grado 1B), y de 3,0 para RVM o recambio valvular doble (Grado 2C)⁸⁻¹¹.

En la experiencia que comunicamos aquí, si bien el INR promedio global se mantuvo dentro del rango terapéu-

Figura 2: Pacientes en rango terapéutico deseado vs no deseado, según recambio valvular (n).



tico deseado, al dividir los objetivos terapéuticos según meta terapéutica individualizada se observa que menos del 60% de los pacientes (57,03%) cumplió con el INR promedio sugerido, valor que se encuentra por debajo de lo recomendado en la literatura nacional (70%)¹². Esto destaca la importancia de un policlínico de TACO que regule y controle los niveles terapéuticos de INR deseados según cada paciente, educando y creando a la vez conciencia respecto a los beneficios y riesgos inherentes al uso de terapia anticoagulante oral⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Al no disponer de una cohorte más numerosa, no fue posible evaluar los resultados en recambio valvular doble (RVA + RVM) o recambio valvular tricúspide (RVT). Por otra parte, debido a deficiencias en el registro manual que presentan las fichas clínicas de estos pacientes, será necesario complementar estos resultados con nuevos estudios que consideren e incluyan variables tales como el tiempo en rango terapéutico (TTR) y las complicaciones, tanto embolias como hemorragias.

En conclusión, nuestra serie, al comparar los valores de INR promedio de cada paciente, muestra un cumplimiento de rango terapéutico inferior a lo reportado en la literatura, lo cual avala la necesaria implementación de un policlínico de TACO a cargo de profesionales calificados. Paralelamente, los riesgos propios del recambio valvular con prótesis mecánica asociados al importante número de pacientes fuera de rango terapéutico deseado resaltan la importancia de un mayor acceso a prótesis valvulares biológicas. Ello es más atendible dada la mayor duración de las prótesis biológicas y la disponibilidad de implante valvular percutáneo en pacientes con disfunción protésica.



Referencias

1. SUN JC, DAVIDSON MJ, LAMY A, EIKELBOOM JW. "Anti-thrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends", *Lancet* 2009; 374: 565-76.
2. BONOW RO, CARABELLO BA, CHATTERJEE K, DE LEON AC JR, FAXON DP, FREED MD, et al. "ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines" (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with valvular heart disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661.
3. BUTCHART EG, GOHLKE-BÄRWOLF C, ANTUNES MJ, TORNOS P, DE CATERINA R, CORMIER B, et al. "Recommendations for the management of patients after heart valve surgery". *Eur Heart J*, 2005; 26:2463-71.
4. VINK R, KRAAIJENHAGEN RA, HUTTEN BA, VAN DEN BRINK RB, DE MOL BA, BÜLLER HR, et al. "The Optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis". *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2042-8.
5. LEIRIA TL, LOPES RD, WILLIAMS JB, KATZ JN, KALIL RA, ALEXANDER JH. "Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician". *J ThrombThrombolysis* 2011; 31:514-522.
6. SHAN N, DAWSON SL. "Intracerebral haemorrhage, prosthetic valve and anticoagulation". *J R Soc Med*, 2004;97:129-30.
7. CHRISTENSEN TD, ANDERSEN NT, ATTERMAN J. "Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves". *Eur J CardiothoracSurg* 2003; 23; 292-298.
8. WHITLOCK RP, SUN JC, FREMES SE, RUBENS FD, TEOH KH. "Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis", 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012; 141: e576S-600S.
9. ANSELL JE, BUTTARO ML, THOMAS OV, KNOWLTON CH. "Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management". *Anticoagulation guidelines task force. Ann Pharmacother* 1997; 31: 604-15.
10. BAKER WL, CIOU DA, SANDER SD, COLEMAN CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 244-52.
11. MARÍN A, NEIRA V, AIZMAN A. "Eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con prótesis valvulares cardíacas", *Rev Chi Cardiol* 2014; 33: 27-32.
12. WILSON C, BRAUN S, PARRA C, DUSSAILLANT G, GUARDA E. "Guías para el tratamiento anticoagulante en patología cardiovascular", Comité de educación continua, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, 2004; 2-10.



Evolución clínica y ecográfica posterior a terapia de resincronización cardíaca

Pablo Flores¹, Pablo Betancour^{2,3}, Javiera Berho⁴, Carlos Astudillo⁵, Cecilia García⁵ y Juan Rojas⁵.

1. Residente de Medicina interna de la Universidad de Valparaíso, Servicio de medicina interna del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.
2. Médico internista, Unidad de paciente crítico del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.
3. Profesor ayudante de la cátedra de Salud Pública, Universidad de Valparaíso.
4. Residente de Inmunología de la Universidad de Chile, Hospital Clínico Universidad de Chile de Santiago.
5. Cardiólogo, Servicio de cardiología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

*Declaramos no tener conflictos de interés.

Recibido 10 de Julio 2016 / Aceptado 16 de Julio 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:152-157

Antecedentes: La terapia de resincronización cardíaca (TRC) está adquiriendo importancia como tratamiento complementario en insuficiencia cardíaca avanzada. En Chile, el seguimiento clínico y ecográfico de este grupo de pacientes no ha sido suficientemente investigado y se desconoce la realidad nacional.

Objetivos: Describir los cambios clínicos y ecográficos posterior a TRC en los pacientes del servicio de cardiología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, sometidos al procedimiento entre los años 2013 y 2015.

Métodos: Se realizó un análisis descriptivo de 10 pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada sometidos a TRC, recolectándose variables clínicas y ecográficas previo y al sexto mes post-procedimiento. Se utilizó frecuencias y medianas para describir

los resultados. Se definió como respondedores aquellos pacientes que mejoraron su capacidad funcional luego de la intervención.

Resultados: Del total de pacientes sometidos a TRC, hubo un 30% de no respondedores, en los cuales no se encontraron predictores de fracaso. En los respondedores se observó mejoría de la capacidad funcional y al menos una de las siguientes: aumento de la fracción de eyección, disminución del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y reducción del grado de regurgitación mitral. No se observó reducción en el número de hospitalizaciones al año.

Conclusiones: Se demuestra la utilidad de la TRC en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada en un grupo seleccionado de pacientes. Se necesitan estudios locales con mayor número de paciente para representar nuestra realidad nacional.

Correspondencia:

Dr. Pablo Flores Fernández
Dirección: San Ignacio N° 725, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso
Cel.: 56-322364000, 56-942889594
pablo.flofer@gmail.com



Clinical and echocardiographic follow up after cardiac resynchronization

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is gaining relevance as an important therapy in patients with advanced heart failure. In Chile, the clinical and echocardiographic follow-up of these patients has not been sufficiently documented.

Aim: To describe the clinical and echocardiographic changes after CRT in patients treated at the cardiology department of the Carlos Van Buren Hospital in Valparaíso, undergoing the procedure between 2013 and 2015.

Methods: A descriptive analysis of 10 patients with a diagnosis of dilated cardiomyopathy submitted to CRT was performed. Clinical and echocardiographic data was collected before and sixth months after the procedure. Frequency and median were used to describe the results. Responders were defined

as patients who improved their functional capacity after the intervention.

Results: Of all patients undergoing CRT, there were 3 (30%) non-responder patients. In responders improvement in functional capacity and increased ejection fraction or decreased left ventricular diastolic diameter or reduction of mitral regurgitation was observed. No reduction was observed in the number of hospitalizations annually.

Conclusion: The results support the usefulness of CRT in treating advanced heart failure in a selected group of patients. Further studies are needed to better define our national reality and predictors of a favorable response after the procedure

Keywords: Cardiac resynchronization, heart failure, dilated cardiomyopathy.



Introducción: Actualmente, la terapia de resincronización cardíaca (TRC) está adquiriendo importancia como coadyuvante del tratamiento médico en la insuficiencia cardíaca avanzada. Se sabe que hasta un 30% de este grupo de pacientes presenta trastornos de la conducción ventricular que alteran la función ventricular y traen consigo un aumento significativo de la mortalidad¹. El trastorno de la conducción ventricular más relevante es el bloqueo completo de rama izquierda, que produce asincronía a tres niveles: 1) auriculoventricular, determinando un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI), 2) intraventricular, que produce disincronía de la contracción del septo respecto de la pared lateral produciendo un deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y generando insuficiencia mitral por afectar la contractilidad de los músculos papilares, y finalmente 3) interventricular, que determina disincronía de la contracción del ventrículo izquierdo respecto del derecho².

La indicación actual de TRC según las directrices de la American College of Cardiology y American Heart Association³ incluyen los siguientes criterios: 1) FEVI $\leq 35\%$, 2) Duración del complejo QRS ≥ 130 ms, 3) DTDVI ≥ 55 mm y 4) Capacidad funcional NYHA (CF) III a IV a pesar de tratamiento médico óptimo.

Los estudios han mostrado resultados beneficiosos tras la TRC, evidenciando mejoría de la CF, disminución del número de hospitalizaciones, mejoría de la FEVI, reducción del DTDVI y severidad de la insuficiencia mitral⁴⁻⁵. Sólo los trabajos más recientes, que han reunido el número suficiente de pacientes, han demostrado una reducción significativa en la mortalidad⁶.

Aproximadamente, un 30% de los pacientes no mejora con la TRC sin tener un motivo claro. Se han identificado como predictores de fracaso en pacientes con cardiopatía isquémica la insuficiencia mitral severa y el diámetro telediastólico del VI (DTDVI) ≥ 75 mm⁷.

El objetivo de este estudio es describir los cambios clínicos y ecográficos de un grupo de pacientes sometidos a TRC y comparar los resultados con los aportados en la literatura.

Métodos:

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de una serie de casos de 10 pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada sometidos a TRC entre los años 2013 y 2015, seguidos clínica y ecocardiográficamente en el servicio de cardiología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso. Se recolectaron variables clínicas y ecográ-

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

	Mediana (RIC)	Frecuencia (%)
Edad (años)	63 (70-50)	
Género		
Hombres		4 (40)
Mujeres		6 (60)
Ritmo sinusal		9 (90)
Cardiopatía isquémica		3 (30)
Índice de disincronía (%)	12.35 (13.5-10.8)	
No respondedores		3 (30)
CF pre-TRC		
III / IV		8 (80)/2 (20)
CF post-TRC		
II/ III / IV		6 (60)/3 (30)/1 (10)
Nº Hosp. año pre-TRC	2 (3-1)	
Nº Hosp. año post-TRC	2 (3-1)	
FEVI pre-TRC (%)	21 (27-18)	
FEVI post-TRC (%)	37 (43-23)	
DTDVI pre-TRC (mm)	79 (83-70)	
DTDVI post-TRC (mm)	65 (82-60)	
RM pre-TRC		
Leve		4 (40)
Moderado		4 (40)
Severo		2 (20)
RM post-TRC		
Ausente		1 (10)
Leve		6 (60)
Moderado		2 (20)
Severo		1 (10)

RIC: rango intercuartílico, CF: Capacidad funcional NYHA, Nº Hosp/ año: Número de hospitalizaciones al año, TRC: Terapia de resincronización cardíaca, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, RM: Regurgitación mitral.

ficas en todos los casos, previo a TRC y al sexto mes post-procedimiento. Las variables fueron edad, sexo, comorbilidades, CF, número de hospitalizaciones al año, índice de disincronía previo al procedimiento medido a través de ecocardiografía 3D, FEVI, DTDVI y grado de regurgitación mitral. Se excluyeron los pacientes con datos clínicos incompletos. Para describir los resultados se utilizó frecuencias relativas y medianas con su respectivo rango intercuartílico. Al igual que otros autores, se definió a los pacientes respondedores a la terapia como aquellos pacientes que aumentaron su CF post-procedimiento⁸⁻⁹.

Resultados:

Se evaluaron 10 pacientes sometidos a TRC, 4 hombres y 6 mujeres con una mediana de edad de 63 años (falta



Tabla 2: Descripción individual de los cambios ecográficos en los distintos pacientes según respuesta a TRC expresados en porcentaje de variación.

Respuesta a TRC	%Δ FEVI	%Δ DTDVI	ΔRegurgitación mitral
Respondedor	65	27,1	Disminución
Respondedor	38	3,6	Disminución
Respondedor	26	22,2	Disminución
No respondedor	-17	-6,5	Disminución
Respondedor	53	4,9	Sin cambios
Respondedor	34	-2,4	Sin cambios
No respondedor	-33	4,8	Sin cambios
No respondedor	31	17,8	Sin cambios
Respondedor	58	33,0	Disminución
Respondedor	43	-6,7	Sin cambios

TRC: Terapia de resincronización cardíaca, %Δ FEVI: Porcentaje de variación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, %Δ DTDVI: Porcentaje de variación del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, ΔRegurgitación mitral: Variación de la regurgitación mitral.

el rango intercuartílico). Un 90% tenía ritmo sinusal y un 30% cardiopatía isquémica demostrada. El índice de disincronía previo a la intervención era de 12.35% (RIC 13.5-10.8), considerándose significativo sobre 8%¹⁰. Tres pacientes fueron no respondedores (30%). Previo al procedimiento de TRC, 8 pacientes se encontraban en CF III y 2 pacientes en CF IV. Hubo 2 hospitalizaciones al año debido a insuficiencia cardíaca, la mediana de FEVI fue 21% (RIC 27-18) y la mediana de DTDVI fue 79mm (RIC 83-70), 4 pacientes presentaron regurgitación mitral leve, 2 regurgitación mitral moderada y 2 regurgitación mitral severa. Después de 6 meses post-TRC sólo 4 pacientes (40%) permanecieron en CF III y IV, y 6 pacientes (60%), mejoraron a CF II, manteniéndose la misma frecuencia de hospitalizaciones al año. Respecto a las mediciones ecográficas luego de la intervención, la mediana de FEVI fue 37% (RIC 43-23) y la mediana de DTDVI fue 65mm (RIC 82-60). Un paciente no tenía evidencias de regurgitación mitral, 6 pacientes tenían regurgitación mitral leve, 2 pacientes regurgitación mitral moderada y 1 paciente regurgitación mitral severa (Tabla 1). En la Tabla 2 se describen los cambios ecográficos individuales según respuesta a TRC y en la Tabla 3 la frecuencia de posibles predictores de fracaso de TRC en pacientes respondedores y no respondedores.

Discusión:

En nuestro estudio observamos que después de la TRC, existe una mejoría categórica de la CF, FEVI y una disminución de los DTDVI, así como también una reducción del grado de regurgitación mitral (Tabla 1), lo que

Tabla 3: Frecuencia de predictores de fracaso de TRC en pacientes respondedores y no respondedores.

Respuesta a TRC	Cardiopatía isquémica Frecuencia (%)	DTDVI ≥ 75mm Frecuencia (%)	Regurgitación mitral severa Frecuencia (%)
Respondedores (n=7)	2 (29)	5 (71)	1 (14)
No respondedores (n=3)	1 (30)	1 (30)	1 (30)

demuestra la utilidad de la TRC como coadyuvante del tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada. Esto fue similar a otros estudios con mayor cantidad de pacientes como PATH-CHF, MIRACLE y MUSTIC¹¹⁻¹²⁻¹³. En nuestra serie, el número de hospitalizaciones al año debido a insuficiencia cardíaca no se modificó después de la TRC, lo que probablemente está explicado por la pequeña cantidad de pacientes en este estudio. Debido a la misma razón, no evaluamos sobrevida ni mortalidad. Otros estudios que tienen una cantidad de pacientes mucho mayor han demostrado la disminución de la mortalidad en pacientes sometidos a TRC⁶.

En la Descripción individual (Tabla 2), se evidencia que la mejoría de la CF en algunos pacientes ocurre por cambios favorables de los tres parámetros ecográficos evaluados, lo que sin lugar a dudas da explicación cabal del alivio sintomático. Sin embargo, es interesante observar que en otros casos, la mejoría aislada de uno de estos valores también se ve traducida en una mejoría de su CF, lo que da cuenta de lo complejo del problema.



Dado que dentro de los objetivos primordiales del tratamiento de la insuficiencia cardíaca encontramos mejorar la calidad de vida y la mortalidad³, concordamos con otros autores⁹⁻¹⁰ en que un procedimiento de TRC exitoso debe producir la mejoría sintomatológica del paciente, que es probablemente el cambio más llamativo y precoz desde el punto de vista clínico posterior a la intervención.

Se sabe que un porcentaje de pacientes no responden a TRC y muchas veces no se identifica el determinante de dicho evento⁶. Si bien se han establecido factores predictores de fracaso, en nuestro estudio no encontramos mayor frecuencia de éstos en los pacientes no responde-

dores (tabla 3), lo que puede ser explicado por el escaso número de pacientes estudiados.

También queremos destacar la importancia de la inclusión de la ecografía 3D en el seguimiento de los pacientes post-TRC, puesto que ha permitido el cálculo del índice de disincronía como representación de la asincronía mecánica ventricular. Si bien en este trabajo no nos fue posible el seguimiento de este índice post-TRC, creemos que pudiese ser una herramienta grande de interés para el clínico. Probablemente, la limitación más importante de este trabajo es el escaso número de pacientes y se necesitan estudios locales más amplios para evaluar nuestra realidad nacional en este tema.



Referencias

1. GRIGIONI F, CARINCI V, BORIANI G, BRACCHETTI G, POTENA L, MAGNANI G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 899- 901.
2. DUNCAN M, WAIT T, GIBSON D, DAUBERT J. The effect of atrio-ventricular pacing on ejection and filling hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy with activation disturbances: the MUSTIC study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: A118.
3. GREGORATOS G, ABRAMS J, EPSTEIN A, FREEDMAN R, HAYES D, HLATKY M, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145-61.
4. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T, WALKER S, VARMA C, LINDE C, et al. For the Multisite Stimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
5. BRAUNSCHWEIG F, LINDE C, GADLER F, RYDÉN L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 399-406.
6. BRISTOW M, SAXON L, BOEHMER J, KRUEGER S, KASS D, DEMARCO T, et al. For the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
7. DÍAZ-INFANTE E, MONT L, LEAL J, GARCÍA-BOLAO I, FERNÁNDEZ-LOZANO I, HERNÁNDEZ-MADRID A, et al. On behalf of the Spanish Cardiac Resynchronization Study (SCARS) investigators. Clinical and echocardiographic predictors of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1436- 40.
8. REUTER S, FARRIGUE S, BAROLD S, JAIS P, HOCINI M, HAISSAGUERRE M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89:346-50.
9. CAZEAU S, BORDACHAR P, JAUVERT G, LAZARUS A, ALONSO C, VANDRELL M, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:137-43.
10. VIEIRA M, MORHY S, MADDUKURI P, PHANG R, FISCHER C, LIRA F, et al. O ecocardiograma na terapia de res-sincronização. *Einstein* 2005; 3: 41-5.
11. AURICCHIO A, STELLBRINK C, BLOCK M, SACK S, VOGT J, BAKKER P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
12. ABRAHAM W, FISHER W, SMITH A, DELURGIO D, LEON A, LOH E, et al. For the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
13. CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T, WALKER S, VARMA C, LINDE C, et al. For the Multisite Stimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.



Caso Clínico

Anemia hemolítica secundaria a plastía mitral: caso clínico local y revisión de la literatura

Mauricio Rivas¹, Juan Contreras-Levicoy¹, Eli Villalabeitia², Patricio Sanchueza³ y Jaime Micolich⁴.

Residentes de Medicina Interna¹, Universidad de Chile. Departamento de Cardiocirugía², Unidad Coronaria³ y Cardiología⁴; Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile.

Recibido 13 de Julio 2016 / Aceptado 16 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:158-162

Resumen: Una mujer de 54 años sometida a una reparación mitral se presenta 2 meses después con anemia hemolítica. El mecanismo de ésta correspondió a dehiscencia de la cuadrantectomía y a falta de endotelización de un sector del anillo, que se eviden-

ció mediante ecografía transesofágica y se confirmó por hallazgos operatorios. Se resecó el anillo mitral y se implantó una prótesis de Saint Jude, y no hubo recurrencia de la hemólisis. Se incluye una discusión con revisión de la literatura.

Correspondencia:
Dr. Mauricio Rivas
mauriciorivas1982@gmail.com



Hemolytic anemia after mitral valve repair: case report

A 54 year old woman was subjected to a mitral valve repair of a mixomatous degenerative valve with severe mitral insufficiency. Quadrantectomy, mitral chords transfer from P2 to a A2 and implantation of a rigid Edwards 28 ring were performed. Two months later the patient was diagnosed with severe hemolytic anemia. Trans esophageal echocardiography revealed severe mitral insufficiency and at surgery

a dehiscence at the base of the quadrantectomy in addition to a non endothelised sector of the mitral ring were found. A Saint-Jude mitral prosthesis was inserted. At follow up, no recurrence of hemolysis occurred.

Key Words: hemolytic anemia, mitral valve repair, cardiac surgery



Introducción: La anemia hemolítica es una complicación esperable en aquellos casos de recambio valvular por válvula mecánica, sin embargo, es poco conocido el hecho de que este efecto adverso también puede presentarse en plastía mitral de válvula nativa. Si bien en los casos de válvula mecánica, el material extraño y el cambio del flujo laminar por flujo turbulento asociado a estrés sobre el eritrocito puede explicar la hemólisis, en válvula nativa no queda claro a primera vista cual podría ser la razón, dado que la existencia de algún grado de estenosis o insuficiencia por sí mismos no son suficientes para explicar esta complicación ya que la anuloplastía suele epitelizarse y deja de estar el material protésico en contacto directo con el eritrocito. Presentamos el caso de una paciente que evoluciona con anemia hemolítica luego de una plastía mitral con anuloplastía y se menciona el posible mecanismo dado los hallazgos encontrados en la reintervención para reparar el defecto subyacente.

Caso clínico: Reportamos el caso de una mujer de 54 años, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento. Por cuadro de insuficiencia cardíaca sintomática secundaria a insuficiencia mitral severa, se realiza reparación mitral en octubre de 2014. Los hallazgos operatorios consistieron en una válvula mitral mixomatosa con prolapso de cuerdas A1 y A3. Se procedió a una plastía mitral con técnica de Carpentier, y se realizó cuadrantectomía amplia del velo posterior, transposición de cuerda de P2 a A2 y anuloplastía con anillo semirrígido Edwards de 28 mm. El ecocardiograma postoperatorio mostró válvula mitral sin reflujo y área valvular mitral mayor a 3 cm².

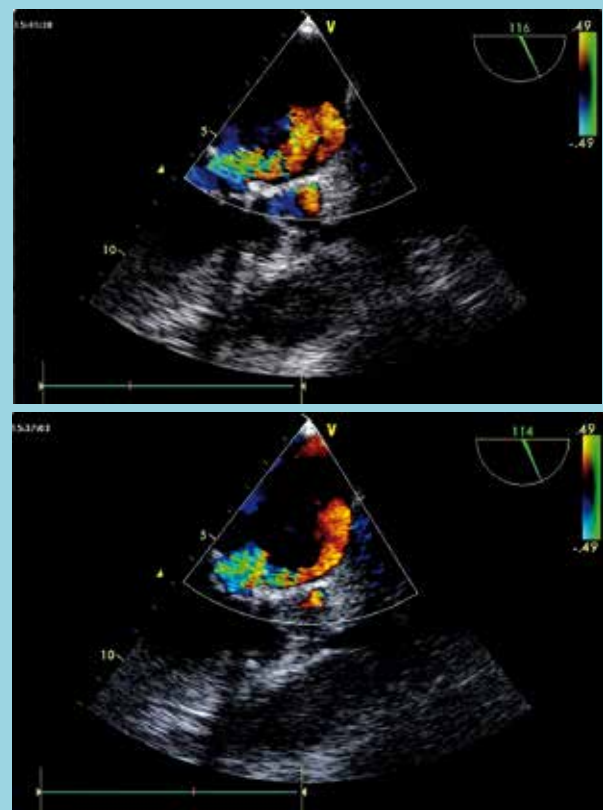
A los dos meses de la cirugía se presentó al Servicio de Urgencia por cuadro de fatigabilidad y compromiso del estado general. En la evaluación inicial de laboratorio destacó anemia severa que requirió transfusión de glóbulos rojos. Durante el mismo mes se presentó en dos oportunidades más por sintomatología similar recibiendo también terapia transfusional.

Fue derivada a la Unidad de Hematología de nuestro hospital para estudio de la anemia. El hemograma mostró anemia normocítica y normocrómica regenerativa, con un índice reticulocitario corregido mayor a 2. En el frotis destacaban esquistocitos abundantes, con ovalocitos y dacriocitos. El estudio de laboratorio bioquímico mostró hiperbilirrubinemia de predominio indirecto y LDH de 4000 UI/L. La biopsia de médula ósea reveló hematopoyesis hiperclonal, secundaria a hiperplasia eritroide. El test de Coombs directo resultó negativo. Endoscopia digestiva alta mostró una metaplasia intestinal. Evolucionó

tórpidamente requiriendo transfusiones semanalmente por presentar hemoglobina menor a 5 gr/dL. Se realizó un estudio de inmunofenotipo para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna que fue negativo. Dada la progresión del cuadro sin etiología clara se decidió hospitalizar en la Unidad de Medicina interna donde ingresó con falla renal interpretada como secundaria a depósito de pigmentos.

Un ecocardiograma transesofágico mostró los hallazgos de una plastía mitral con anillo eco denso, área valvular de 2 cm² con reflujo excéntrico y efecto coanda de grado moderado a severo (imágenes 1 y 2).

Imágenes 1 y 2

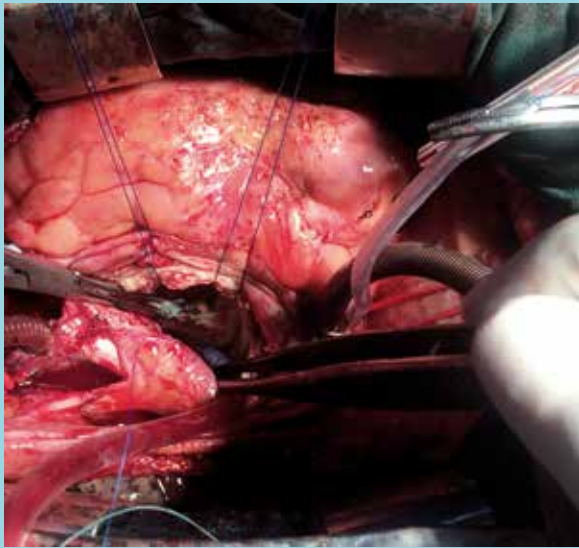


Ecocardiograma transesofágico en visión 114°, muestra reflujo mitral excéntrico con efecto coanda (colores tono amarillo-anaranjado).

Se planteó la existencia de anemia hemolítica de causa mecánica secundaria a plastía mitral defectuosa. Se programó entonces una nueva intervención quirúrgica, encontrándose una dehiscencia en la base de la cuadrantectomía, y un área no endotelizada en el sector P2 del anillo protésico (imágenes 3 y 4). Se extrajo el anillo y válvula nativa para luego instalar una válvula protésica St. Jude de 25 mm.



Imagen 3:



Visión en pabellón de anillo mitral in situ con área no epitelizada en zona P2.

Imagen 4:



Anillo protésico mitral removido, se muestra en detalle (flecha) porción no cubierta por endotelio

En controles posteriores la serie roja volvió paulatinamente a valores normales, discutido el caso en reunión multidisciplinaria se planteó como hipótesis que, debido a la dehiscencia en la cuadrantectomía, se producía el jet de reflujo (visto en el ecocardiograma) y éste colisionaba directamente con la porción del anillo impidiendo la endotelización de éste; por ende, en dicha zona se producía el trauma mecánico sobre los glóbulos rojos, resultando en una hemólisis mecánica.

Análisis y series mundiales publicadas

Los defectos valvulares tras plastía mitral pueden ser secundarios a progresión de la enfermedad de la válvula nativa en enfermedad reumática o relacionada al procedimiento quirúrgico en enfermedad degenerativa. Se han reportado algunos casos de anemia hemolítica secundaria a plastía mitral, generalmente asociada insuficiencia valvular. En la serie de Dumont¹ se presentó estenosis en 22% de 188 pacientes con enfermedad degenerativa tras la plastía mitral. Suri² reporta que de 145 pacientes re-operados por enfermedad degenerativa tras plastía, en 19% de ellos se debió a hemólisis, y 20 de estos últimos fueron sometidos a reparación mientras que en 7 se efectuó un reemplazo valvular. Lam³, por su parte, publicó que en 32 pacientes con anemia hemolítica luego de plastía mitral y que fueron re-operados, se demostró que el sitio de reparación estaba intacto en 81% de los pacientes, pero 77% tenían insuficiencia mitral. Veintinueve tuvieron reemplazo valvular mitral y 3 una nueva plastía. Para

finalizar, Cernolio⁴ presenta 10 pacientes re-operados por anemia hemolítica luego de plastía mitral. Entre ellos, la reparación inicial estaba intacta en 8 pacientes, pero presentaba insuficiencia valvular en 7. Las causas de reflujo fueron reparación incompleta, progresión de la enfermedad de base, dehiscencia de anuloplastía y ruptura de una cuerda tendínea previamente acortada. Nueve pacientes tuvieron un jet de regurgitación impactando una porción no endotelizada de anillo, y un paciente presentaba un jet excéntrico impactando un pledget.

Entre las causas de hemólisis intravascular adquirida, se encuentran defectos en la microvasculatura, alteraciones de flujo sanguíneo en grandes vasos y prótesis valvulares. La reparación de una válvula nativa también puede producir alteraciones al flujo normal de la sangre que pueden causar estrés mecánico sobre la pared de los hematíes. Se postula un mecanismo de fragmentación, colisión y aceleración de hematíes, como causa de estrés de la pared de los glóbulos rojos que causa su destrucción por efecto mecánico. En nuestro caso se presentó anemia severa producto de un defecto en la reparación valvular mitral, y tras la re-reparación con reemplazo valvular protésico el fenómeno de hemólisis se detuvo. Existen series de casos similares al nuestro en que tras la reparación del defecto el fenómeno de hemólisis cede, por lo que ante anemia hemolítica en paciente intervenido tanto reparando un válvula mitral nativa como insertando una prótesis, una evaluación cardiológica exhaustiva es perentoria para el estudio de la etiología.



Referencias

1. DUMONT E, GILLINOV AM, BLACKSTONE EH, SABIK JF 3RD, SVENSSON LG, MIHALJEVIC T, et al. Reoperation after mitral valve repair for degenerative disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 444–450.
2. SURI RM1, SCHAFF HV, DEARANI JA, SUNDT TM 3RD, DALY RC, MULLANY CJ, et al. Recurrent mitral regurgitation after repair: Should the mitral valve be rerepaired. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2006; 132: 1390–1397.
3. LAM B, COSGROVE DM, BHUDIA SK. Hemolysis after mitral valve repair: Mechanisms and treatment. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 191–195.
4. CERFOLIO RJ, ORSZULAK TA, DALY RC, SCHAFF HV. Reoperation for hemolytic anemia complicating mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:479–484.



Reparación de una perforación valvular mitral como secuela de endocarditis, aporte de la ecocardiografía tridimensional

Julián Vega, Samuel Córdova, María Cecilia Muñoz, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Rodrigo Saavedra.

División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Sin apoyo financiero

Recibido 10 de Julio 2016 / Aceptado 12 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:163-168

Resumen Reportamos un caso de reparación de perforación valvular mitral en un joven de 18 años que consulta por disnea de esfuerzos y con el antecedente remoto de una artritis séptica de rodilla tratada. En el examen físico se encontró un soplo holosistólico 4/6 en el foco mitral. Se realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) que objetivó una insuficiencia mitral severa, con un jet de recorrido muy excéntrico originado desde anterior, sospechando una perforación del velo anterior, sin lograr caracterizarla por dicha técnica. Se complementó el estudio con un ecocardiograma transesofágico

(ETE) en una plataforma EPIQ 7 cv (PHILIPS), que identificó en el cuerpo del segmento 2 del velo anterior mitral (A2) una posible perforación. El análisis de la válvula mediante ETE tridimensional (3D), confirmó una perforación circular de bordes netos, de dimensiones máximas 6x6 mm, localizada en el cuerpo de A2. El análisis 3D aportó valiosa información para programar la reparación valvular, la cual se efectuó mediante un parche de pericardio autólogo fresco (sin fijación en glutaraldehído) y una anuloplastia con un anillo rígido, con óptimo resultado y sin complicaciones.

Correspondencia:
Dr. Julián Vega Aday
julianvega@gmail.com



Mitral leaflet perforation repair after healed endocarditis, advantage of three-dimensional echocardiography

An 18 year-old man presented with shortness of breath and a remote history of a septic arthritis of the knee. Physical examination revealed a holosystolic mitral valve murmur. Transthoracic echocardiography showed a severe mitral regurgitation originating from the anterior mitral valve leaflet, but the exact mechanism was unclear. Transesophageal echocardiography (EPIQ 7v, Philips) suggested a perforation of the medial scallop of the anterior mitral valve

leaflet (A2). 3-D trans esophageal echocardiography confirmed a 6x6 mm perforation at the A2 sector of the anterior leaflet. 3-D echo was also very helpful in guiding the surgical repair of this lesion, using a pericardial patch and rigid mitral valve ring.

Keywords: endocarditis; valvular mitral regurgitation; echocardiography, three dimensional; mitral valve repair.



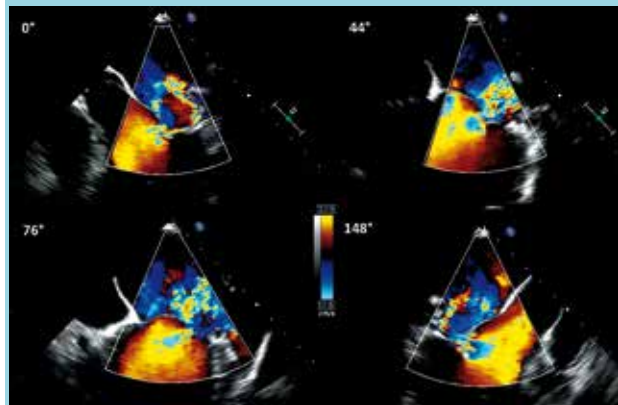
Caso: Reportamos un caso de reparación de una perforación mitral en un joven de 18 años que consulta por disnea de esfuerzos. Tenía el antecedente de haber sufrido a los 9 años de edad una artritis séptica de rodilla tratada con drenaje quirúrgico y terapia antibiótica intravenosa prolongada. Sin otros antecedentes mórbidos. Permanece asintomático y desarrollando actividad deportiva competitiva (básquetbol) con buena capacidad funcional hasta los 17 años de edad, cuando nota un progresivo deterioro en su rendimiento deportivo, caracterizado por disnea a moderados esfuerzos. Consulta pesquisándose al examen físico un soplo holosistólico de intensidad 4/6 en el foco mitral, como único hallazgo.

Se realizó una ecocardiografía transtorácica (ETT) que informó una leve dilatación ventricular izquierda con buena motilidad global y segmentaria con aspecto de sobrecarga de volumen, junto a una insuficiencia mitral severa, con un jet de recorrido muy excéntrico originado desde anterior, sospechando una perforación del velo anterior, pero sin lograr caracterizar mayormente la lesión por dicha técnica. Posteriormente, se realizó una ecocardiografía transesofágica (ETE) en una plataforma EPIQ 7 cv (Philips), que confirmó los hallazgos ya descritos en las cavidades cardíacas izquierdas. En cuanto a la válvula mitral, esta presentaba sus velos engrosados e hiperecogénicos; el velo posterior hacia su borde libre tenía un aspecto “deflecado” y en el velo anterior, específicamente en el cuerpo del segmento A2, se originaba un jet de insuficiencia de severa cuantía. En el barrido de la válvula por ETE bidimensional (2D) se sospechó una perforación a dicho nivel, sin lograr determinar claramente su tamaño y ubicación (Figura 1). No se encontraron otras lesiones valvulares, ni murales.

Se realizó el análisis de la válvula mediante ETE tridimensional (3D). Para ello se adquirió la imagen de la válvula mitral desde un eje largo medio-esofágico a partir de un “zoom 3D” optimizado para obtener el máximo de volúmenes por segundo (>12 Hz). A partir de este volumen se efectuó la reconstrucción multiplanar (MPR) de la lesión con el software QLAB 10.5 (Philips).

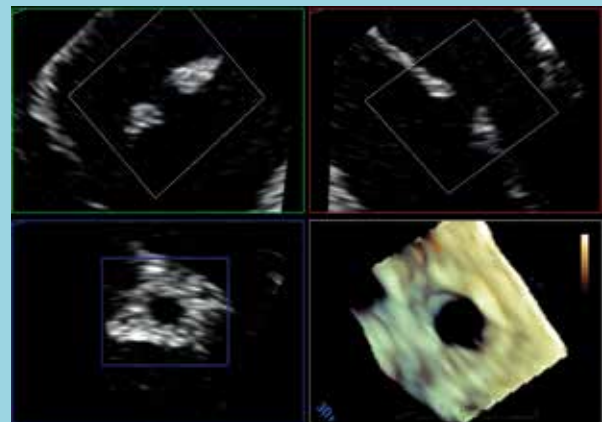
La reconstrucción MPR 3D, confirmó una perforación circular de bordes netos, de dimensiones máximas 6 x 6 mm, localizada en el cuerpo del segmento medio del velo anterior (A2) (Figuras 2 y 3, material complementario disponible en <http://www.ecocardio.cl/pmitral.html>), sitio desde donde se originaba la insuficiencia descrita. El orificio tenía un ligero comportamiento dinámico durante el ciclo cardíaco, alcanzando una mayor área en telesístole (Figura 4).

Figura 1. Barrido de la válvula mitral mediante ETE 2D.



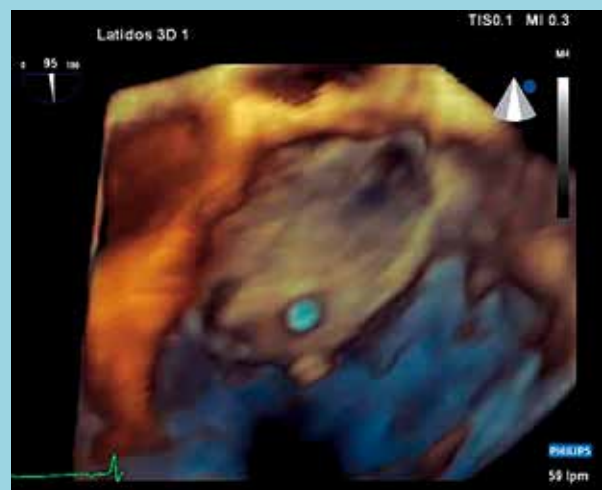
Material complementario disponible en <http://www.ecocardio.cl/pmitral.html>

Figura 2. Reconstrucción multiplanar de la lesión en A2



Material complementario disponible en <http://www.ecocardio.cl/pmitral.html>

Figura 3. Reconstrucción 3D, vista auricular del velo mitral anterior (se ha recortado el velo posterior)



Material complementario disponible en <http://www.ecocardio.cl/pmitral.html>

Figura 4, Dinámica de la perforación durante el ciclo cardíaco



Se decidió tratamiento quirúrgico de la lesión, para lo que se evaluó en conjunto con el equipo de cirugía cardíaca estimándose una alta posibilidad de reparación valvular. Se abordó la válvula mitral mediante un acceso transeptal y superior combinado obteniendo una muy buena exposición. La visualización directa de la lesión coincidió con lo descrito por el ETE 3D. Se visualizó en el cuerpo de A2 una perforación circular de 6 x 6 mm, con un margen de 3 mm hacia el borde libre de dicho segmento (Figura 5 panel inferior). Se reparó el defecto con un parche de pericardio autólogo fresco (sin fijación en glutaraldehído) suturado al velo y no a los bordes de la perforación (Figura 5, panel superior). Se complementó la reparación valvular con el implante de un anillo rígido completo de 30 mm (Carpentier Edwards Physio) (Figura 5 panel superior). El ETE de control a la salida de circulación extracorpórea y el ETT de control no evidenciaron insuficiencia mitral residual, visualizando el parche de pericardio cubriendo el segmento A2. La evolución fue satisfactoria, con alta al 4to día postoperatorio.

Discusión

El caso que presentamos destaca el rol del ETE 3D en el diagnóstico anatómico preciso de la lesión, permitiendo reconstruir y presentar la válvula mitral al cirujano emulando las condiciones anatómicas de pabellón ("EN FACE"), lo que aporta valiosa información para programar la reparación valvular¹.

En globo la necesidad de cirugía alejada para tratar las secuelas de una EI oscila entre un 20-40%². Específicamente, para las lesiones valvulares alejadas, ha sido reportada en un 11% en una serie de 212 pacientes en un plazo de 15 años³, siendo indicada principalmente por

Figura 5. Fotografía de pabellón centrada en la lesión (panel inferior) e ilustración de la reparación (panel superior).



Panel superior: ilustración izquierda: lesión y mecanismo de la insuficiencia. Ilustración central: parche de pericardio fresco suturado al velo. Ilustración derecha: estado final de la reparación con implante de anillo rígido.

insuficiencia aórtica severa y con menor frecuencia para la insuficiencia mitral severa.

La perforación del velo anterior de la válvula mitral ha sido descrita en el contexto de EI como una lesión aguda o como secuela de ésta y puede darse aislada o asociada a una endocarditis aórtica. Hacia los años 90, la EI aguda se consideraba una contraindicación para efectuar una reparación valvular. Sin embargo, tras la serie de Dreyfus y colaboradores⁴ la reparación demostró su excelente resultado y durabilidad, y actualmente se considera como el estándar reparar y no reemplazar la válvula⁵⁻⁶, toda vez que ello sea técnicamente posible. La sobrevida libre de eventos con esta técnica es superior a la lograda con el recambio valvular⁷⁻⁸.



En la literatura nacional el 2004 se publicó una experiencia local de 9 años de reparación valvular en EI⁹, demostrando bajas tasas de morbi-mortalidad y buen resultado alejado de la reparación valvular a un promedio de 3 años de seguimiento. Dicha serie fue actualizada el 2014¹⁰ totalizando 36 reparaciones de válvula mitral en el contexto de una EI. Para ello se utilizaron diversas técnicas quirúrgicas (combinadas o aisladas), que en orden de frecuencia fueron; anuloplastia mitral (89%), resección cuadrilateral de velo posterior (33%), cierre de perforaciones (22%), resección de vegetaciones (22%) y reparación comisural (8%), entre otras. El buen resultado alejado de dichas reparaciones se objetivó por un 92% libre de insuficiencia significativa a 4.5 años de seguimiento promedio.

Específicamente, la reparación de una perforación del velo anterior con un parche de pericardio ha demostrado excelentes resultados en cuanto a duración y tasa de éxito¹¹, con bajos requerimientos de re-operación en el largo plazo (<8% a los 10 años de seguimiento).¹²

Históricamente, el diagnóstico de una perforación valvular mitral mediante Eco 2D TT era un desafío y muchas veces el diagnóstico se realizaba en el intra-ope-

ratorio¹³⁻¹⁴. Sin embargo, gracias al desarrollo del ETE 2D y en especial gracias al ETE 3D el rendimiento de la técnica para diagnosticar dichas lesiones se aproximó a un 100%.

El mayor aporte del ETE 3D radica en diagnosticar las insuficiencias mitrales causadas por perforaciones o hendiduras ("cleft") incluidas en el grupo I de Carpentier junto a la dilatación del anillo. En este contexto, el ETE 3-D supera ampliamente al ETE 2D¹⁻⁴. Esto gracias a que el ETE 3-D logra una mejor integración espacial de la anatomía. Sin embargo, su baja resolución temporal sigue siendo una limitación a mejorar, para lo cual es posible utilizar varias técnicas. Por ejemplo; pegando varios latidos y volúmenes para componer una imagen 3D y/o realizando una captura de un sector más pequeño (por ejemplo, capturando solo el velo anterior en su segmento A2). Lo anterior mejora notablemente la resolución temporal manteniendo una óptima resolución espacial, permitiendo representar con fidelidad la situación anatómica de la válvula, incrementando la comprensión de la anatomía valvular por parte del equipo cardioquirúrgico en vista de una eventual reparación, como ocurrió en el caso reportado.



Referencias

1. BHAVE NM, ADDETIA K, SPENCER KT, WEINERT L, JEEVANANDAM V, LANG RM. Localizing mitral valve perforations with 3D transesophageal echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 407-410.
2. PRENDERGAST BD, TORNOS P. Surgery for infective endocarditis: Who and when? *Circulation*. 2010; 121: 1141-1152.
3. NETZER ROM, ALTWEGG SC, ZOLLINGER E, TÄUBER M, CARREL T, SEILER C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002; 88: 61-66.
4. DREYFUS G, SERRAF A, JEBARA VA, DELOCHE A, CHAUVAUD S, COUETIL JP, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1990; 49: 706-711.
5. BYRNE JG, REZAI K, SANCHEZ JA, BERNSTEIN RA, OKUM E, LEACCHE M, et al. Surgical management of endocarditis: the society of thoracic surgeons clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91: 2012-2019.
6. ZHAO D, ZHANG B. Are valve repairs associated with better outcomes than replacements in patients with native active valve endocarditis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19:1036-1039.
7. FERINGA HH, SHAW LJ, POLDERMANS D, HOEKS S, VAN DER WALL EE, DION RA, et al. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 564-570.
8. FERINGA HH, BAX JJ, KLEIN P, KLAUTZ RJ, BRAUN J, VAN DER WALL EE, et al. Outcome after mitral valve repair for acute and healed infective endocarditis. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2006;29:367-373.
9. ZALAQUETT R, GARRIDO L, CASAS F, MORÁN S, IRRÁZVAL M, BECKER P, et al. Cirugía valvular reparadora en endocarditis infecciosa. *Rev Med Chil*. 2004; 132: 307-315.
10. ZALAQUETT R, LATORRE G, ALMEIDA J, MENESES A, MUÑOZ C, CÓRDOVA S. Veinte años de cirugía reparadora de la válvula mitral. *Rev Med Chil*. 2014; 142: 1089-1098.
11. EVANS CF, DEFILIPPI CR, SHANG E, GRIFFITH BP, GAMMIE JS. Fresh autologous pericardium for leaflet perforation repair in mitral valve infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2013; 22: 560-566.
12. SHIMOKAWA T, KASEGAWA H, MATSUYAMA S, SEKI H, MANABE S, FUKUI T, et al. Long-term outcome of mitral valve repair for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 733-739.
13. NOMEIR AM, DOWNES TR, CORDELL AR. Perforation of the anterior mitral leaflet caused by aortic valve endocarditis: diagnosis by two-dimensional, transesophageal echocardiography and color flow Doppler. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992; 5:195-198.
14. MIYATAKE K, YAMAMOTO K, PARK YD, IZUMI S, YAMAGISHI M, SAKAKIBARA H, et al. Diagnosis of mitral valve perforation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8: 1235-1239.
15. THOMPSON KA, SHIOTA T, TOLSTRUP K, GURUDEVAN S V, SIEGEL RJ. Utility of three-dimensional transesophageal echocardiography in the diagnosis of valvular perforations. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 100-102.



¿Qué nos aporta la cirugía híbrida de revascularización miocárdica?

Carlos A. Mestres
FETCS

Cardiothoracic and Vascular Surgery, Heart and Vascular Institute
Cleveland Clinic Abu Dhabi
Abu Dhabi (Emiratos Arabes Unidos)

Recibido 25 de Julio 2016 / Aceptado 16 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:169-176

Introducción: El conocimiento actual nos indica que la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) es el patrón-oro en el tratamiento de diversos grupos de pacientes afectados de cardiopatía isquémica (CI). Esto está bien definido en las recientes guías de práctica clínica conjuntas de la European Society of Cardiology (ESC) y la European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS)¹. El estudio "Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX)" ha confirmado esta aseercción y, a su vez, ha representado una revolución en el mundo de la Cardiología por la evidencia que ha producido con respecto al impacto positivo de la CRM, en especial en pacientes con anatomía compleja². Las conclusiones son que la CRM debe seguir siendo el tratamiento estándar de los pacientes con lesiones complejas (puntuaciones

SYNTAX intermedias o altas). Para los pacientes con enfermedad menos compleja (puntuaciones SYNTAX bajas) o con enfermedad del tronco común (puntuaciones SYNTAX intermedias o bajas), la intervención coronaria percutánea (ICP) es una alternativa aceptable. Todos los pacientes con enfermedad coronaria multivaso deben ser revisados y discutidos por cirujanos y cardiólogos intervencionistas para alcanzar consenso con respecto al tratamiento óptimo². Dicho esto, hay que añadir que los datos de SYNTAX confirman que el análisis de la causa de muerte confirmó que el fallecimiento cardíaco por infarto de miocardio es 10 veces más frecuente con la ICP que con la CRM en los pacientes de riesgo elevado. Esto ha sido discutido en una elegante y reciente contribución de Mack et al³, quienes indican que, además de lo antedicho, se confirmó una ventaja clara de la CRM en la

Correspondencia:

Carlos A. Mestres MD PhD FETCS
Cardiothoracic and Vascular Surgery
Heart and Vascular Institute
Cleveland Clinic Abu Dhabi
Al Maryah Island
112412 Abu Dhabi
(Emiratos Arabes Unidos)
MestreC@ClevelandClinicAbuDhabi.ae



prevención de la muerte en los pacientes con enfermedad de tres vasos y puntuaciones SYNTAX intermedias y altas y en los pacientes con lesión de tronco común con puntuación SYNTAX alta. Asimismo, esta ventaja incremental era estadísticamente significativa y se ampliaba con el tiempo, lo cual debería ser comunicado de forma clara y transparente a los pacientes³; esto último es, por lo menos, infrecuente.

Los hechos diferenciales

La CRM tiene diversos hechos diferenciales que han sido confirmadas a lo largo de los años, con extensa documentación en la literatura, a saber:

1. La utilización de la arteria mamaria interna (AMI) (arteria torácica interna - ATI) en la revascularización del territorio de la arteria coronaria descendente anterior (DA).
2. La utilización de parada (plejía) cardíaca con soluciones hiperpotasémicas e hiperosmolares con diversos substratos metabólicos para conseguir un campo exangüe y facilitar la sutura quirúrgica de precisión.

Estos dos hechos han sido el motor de la CRM en las últimas cinco décadas. Las contribuciones palmarias de Cleveland Clinic contribuyeron a la definición del conocimiento actual sobre la CRM y sus resultados alejados. En concreto, la revascularización de la DA con la AMI izquierda es, probablemente, el hecho más importante a destacar⁴⁻⁵. Se podría argumentar que la variante de CRM sin circulación extracorpórea (CEC), es decir, con el corazón latiendo y sin el soporte mecánico de la máquina corazón-pulmón, aporta unos resultados similares, reduciendo la morbi-mortalidad intrínseca de la CEC. No obstante, y a pesar de las aportaciones y discusiones en la literatura quirúrgica, esto no se ha confirmado de modo y manera que la CRM sin CEC pueda recomendarse con clase IA a pesar de que un meta-análisis reciente sugiere que esta última estrategia pueda ser beneficiosa en pacientes de riesgo elevado⁶. Su papel parece estar bien definido⁷.

La Historia y la Evidencia

Se cumplen ya 50 años de cirugía coronaria⁸⁻⁹ y la CRM con o sin CEC es una terapéutica establecida e inamovible en el tratamiento de la enfermedad coronaria de tronco común y multivaso. El conocimiento se ha definido a través de multitud de estudios de todo tipo, ob-

servaciones, prospectivos, retrospectivos y aleatorizados. A este respecto, los estudios SYNTAX², ya comentado, ASCERT¹⁰ y FREEDOM¹¹ han comunicado resultados de supervivencia y eventos superiores de la CRM en comparación con la intervención coronaria percutánea (ICP). No hay que olvidar, sin embargo, el impacto asimismo positivo que ha tenido la ICP en subgrupos, también específicos, de pacientes como ocurre en la isquemia miocárdica aguda¹² lo cual se ha traducido en cambios muy apreciables e importantes en los patrones de revascularización.

La historia también nos demuestra que modificaciones del procedimiento quirúrgico, como la introducción de un segundo injerto arterial en un territorio diferente a la DA y en grupos de pacientes seleccionados, aporta una mejoría adicional de los datos de supervivencia y control de eventos cardíacos alejados. Los datos de Lytle y cols¹³ también de Cleveland Clinic ya fueron ilustrativos en su momento. Y finalmente, la revascularización con múltiples injertos arteriales en sus diversas variantes como injertos secuenciales, con doble AMI o complementado con arteria radial, ofrecen ventajas de permeabilidad alejadas¹⁴⁻¹⁵. Datos de reciente aparición confirman de nuevo el beneficio de la CRM con injerto arterial múltiple con respecto a la CRM convencional basada en el injerto de AMI izquierda y los dispositivos endocoronarios¹⁶. Esta es una práctica que debería incrementarse, aun conociendo que la selección de pacientes para todas las terapias y estrategias posibles debe ajustarse al paciente¹⁷. Un tema adicional en el ámbito quirúrgico es el de la CRM sin CEC. Discutirlo en profundidad puede llenar páginas de revistas científicas y libros de texto, pero la información reciente apoya con fuerza y claridad el papel fundamental de la estrategia de CRM con CEC para conseguir una revascularización completa. Y este es el segundo caballo de batalla en la CRM, es decir, revascularizar todos los vasos posibles que tengan lesiones consideradas como angiográficamente significativas. El estudio Danish On-pump versus Off-pump Randomization Study (DOORS)¹⁸ y el meta-análisis de Takagi y cols¹⁹ son bien claros a este respecto. Takagi y cols¹⁹ aportan datos de diferentes cohortes que totalizan más de 100.000 pacientes. Por su parte, Sabik también ha incidido en el hecho muy bien conocido de que la eficacia de la CRM está directamente relacionada con la permeabilidad de los injertos construidos y con el número de los mismos, es decir, si la revascularización es completa o no²⁰. Este es un idioma que debería ser entendido por todos.



La Definición

El Diccionario de la Real Academia Española (RAE) en su Edición del Tricentenario contempla diversas acepciones de la palabra híbrido. Según la RAE y la Asociación de Academias de la Lengua Española (ASALE), un híbrido es un producto de elementos de distinta naturaleza²¹. Por tanto, la revascularización miocárdica híbrida (RMH) es una estrategia que incluye elementos diversos. La RMH conceptualmente persigue la combinación de las ventajas individuales de las dos estrategias principales, es decir, la CRM y la ICP. En cuanto a la CRM, la estrategia confirma un beneficio de supervivencia, basado, como ya se comentó, en la utilización del injerto de AMI izquierda en la DA y la asociación de doble AMI y revascularización arterial múltiple¹³⁻¹⁴⁻¹⁶. En lo que se refiere a la ICP, las ventajas se confinan en una menor agresión que la CRM con o sin CEC y una esperable y esperada superior tasa de revascularización mediante la utilización, más o menos discriminada, de dispositivos endocoronarios (conocidos como stents) de todo tipo, sin recubrimiento, liberadores de drogas o con bioandamio reabsorbible²². En definitiva, la RMH es una combinación del equipamiento del laboratorio de cateterismo cardiaco y de un quirófano reglado para intentar tratar cualquier lesión cardiovascular y en lo que respecta a este documento, la cardiopatía isquémica.

Los estudios

El primer estudio prospectivo y aleatorizado sobre RMH fue publicado por Gasior et al, en 2014²³. Los autores hacían hincapié en las limitaciones de la CRM convencional y los resultados no satisfactorios a largo plazo de los injertos venosos para justificar la aleatorización a CRM o RMH. Los autores incluyeron 200 pacientes con enfermedad multivaso con afectación de la arteria coronaria descendente anterior (DA) y al menos una lesión llamada crítica (>70%) en otro vaso epicárdico mayor. Un aspecto llamativo fue la intención de conseguir revascularización completa de todos los vasos con diámetro superior a 2.0 mm y estenosis superiores por angiografía al 50%. En el grupo RMH el tiempo medio entre el implante de AMI izquierda en la DA y la ICPO fue de 21 horas. El seguimiento se realizaba por angiografía a los 12 meses. El estudio confirmó que aproximadamente el 54% de los pacientes tenían enfermedad de tres vasos y la puntuación SYNTAX fue 23.4 en el grupo RMH y 22.8 en la de CRM. Se consiguió la revascularización planeada en el 93.9% de casos de RMH y 100% en la CRM. Se colocaron 2.3 dispositivos endocoronarios por paciente en

el grupo RMH y el 85% de los pacientes del grupo de CRM fueron intervenidos sin CEC. La revascularización completa arterial se obtuvo en el 24% de los pacientes con una media de 2.7% de conductos implantados. En el grupo RMH se utilizó la técnica quirúrgica conocida en inglés como MIDCAB (Minimally invasive direct coronary artery bypass), lo cual no quedaba definido con claridad en la sección “Métodos”, salvo la abreviatura en la Figura 1 del original. Hay que imaginar que MIDCAB era el acceso a la AMI izquierda a través de una toracotomía anterior izquierda de tamaño reducido, intervención restringida a subgrupos específicos de pacientes con seguimiento limitado. Uno de los estudios con mayor población de pacientes intervenidos con MIDCAB tiene asimismo, defectos metodológicos que los propios autores confirman²⁴. En resumen, el estudio se dirigía a una población muy seleccionada, con puntuación baja de complejidad anatómica y prácticamente la mitad sin enfermedad de tres vasos. La tasa de conversión a estereotomía fue 6.1% en el grupo RMH. Un problema asociado desde el punto de vista metodológico es que la técnica quirúrgica se dejó a la preferencia del paciente, lo cual es un sesgo claro a pesar de que no hubo conversiones de CRM sin CEC a CRM con CEC. No hubo casos de accidente cerebrovascular en ninguno de los grupos.

Hay que resaltar que el seguimiento angiográfico a 12 meses no superó el 85% y que la permeabilidad del injerto de AMI izquierda fue del 93% en la CRM y del 94% en el grupo RMH con 5 casos de estenosis del injerto arterial en la DA por encima de 70%, quizás en relación con que el 85% de los pacientes recibieron CRM sin CEC. La tasa de oclusión del dispositivo endocoronario fue 5.1% y la de estenosis mayor de 50% del dispositivo 7.5%. Por último, recordar que no se incluyeron pacientes con lesión de tronco coronario izquierdo.

El estudio, a pesar del diseño con asignación aleatoria de grupos de tratamiento, tiene claras limitaciones. En primer lugar, los vasos diana debían tener más de 2.0 mm. En la práctica quirúrgica, los vasos injertados suelen tener menos de 2.0 mm y eso es un factor importante a considerar desde el punto de vista de complejidad técnica y permeabilidad alejada de injertos o dispositivos. Los autores no justifican el tamaño de la muestra ya que es un estudio solo dirigido a evaluar la factibilidad del abordaje híbrido. En tercer lugar, la mayoría de pacientes, 85% fue intervenido con el patrón de CRM sin CEC, lo cual añade un factor de confusión cuando la evidencia disponible lo primero que confirma en todos los estudios, es que la CRM sin CEC lleva asociada un menor número



de injertos coronarios y eso ya quedo claro en el estudio DOORS¹⁸ y el meta-análisis de Takagi et al¹⁹ que ya se mencionan con anterioridad. El estudio tampoco está diseñado para detectar diferencias en mortalidad y el seguimiento es mínimo, solo de 12 meses, lo cual sabemos que no tiene valor a la hora de diferenciar eventos y permeabilidades. Por tanto, y solo con este estudio, por mucho que sea el primero prospectivo y aleatorizado sobre el tema, no se puede empezar a dictaminar que estamos delante de un cambio de paradigma en la CRM en los pacientes multivaso, tal y como de una forma muy probablemente precoz, aventurada e inapropiada, Puskas et al han dictaminado de forma radical²⁵. Cuando solo se ha evaluado la factibilidad de un abordaje, por muy consensuado que sea, cuando hay dudas acerca del poder estadístico y sin seguimiento apropiado, es decir, por lo menos a cinco años, hay que evitar la radicalidad para no inducir confusión o prácticas inadecuadas a la espera del acumulo de evidencia científica.

Las series retrospectivas de Shen²⁶ y Halkos²⁷ sobre paciente intervenidos de forma híbrida por enfermedad multivaso y sobre tronco izquierdo²⁸ adolecen de los mismos problemas, es decir, tamaños de muestra reducidos y recogidos en periodos de tiempo prolongados, de cinco años, los periodos de seguimiento son cortos, las tasas de re-revascularización son al menos cuatro veces superiores a la CRM sin CEC y, además, estos trabajos se basan fundamentalmente en estrategias de revascularización de CRM sin CEC que, como hemos dicho, todavía no es el patrón-oro en la CRM, tal y como apuntan también las guías de práctica clínica¹.

Más recientemente, Modrau et al²⁹ comunicaron el seguimiento angiográfico a un año de la RMH después del implante de un injerto de AMI izquierda en la DA a través de una hemiesternotomía inferior en un grupo de 100 pacientes consecutivos. El objetivo primario de eventos cardíacos y cerebrovasculares lo alcanzó el 20% de los pacientes, 16 fueron re-revascularizados y hubo 5 re-intervenciones quirúrgicas durante la hospitalización inicial. Tras el alta, se realizó ICP en el 8%. A 12 meses, la permeabilidad de la AMI izquierda fue del 98%. El mensaje subyacente fue que la asociación de una permeabilidad de AMI izquierda elevada con un riesgo bajo de muerte y accidente cerebrovascular podría hacer que esta estrategia fuese prometedora en un futuro.

De esta apreciable serie se derivan dos problemas importantes, uno es la tasa de 20% de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares, inesperadamente alta y sin relación alguna con lo comunicado en el estudio SYNTAX a

1 y 5 años³⁰⁻³¹. La revascularización repetida podría ser un argumento en este sentido cuya tasa fue del 16% en el año de seguimiento. El segundo problema, la re-revascularización inmediata fue muy superior a la comunicada por los propios autores en relación a la CRM con CEC, inferior al 1%²⁹. Como en el estudio de Gasior et al²³, este estudio tiene limitaciones importantes, en este caso la ausencia de un grupo control, la inclusión de pacientes de mínimo riesgo, la ausencia de lesiones coronarias complejas y el ser uni-institucional. En cualquier caso, la población del estudio de Modrau et al²⁹ fue altamente seleccionada y el razonamiento del por qué los autores decidieron llevar a cabo este estudio considerando sus propios óptimos resultados con la CRM convencional es motivo de intriga.

Los recientes meta-análisis de Zhu et al³² y de Hu et al³³ sobre la RMH y la CRM en la enfermedad multivaso y la de tronco izquierdo, como es lógico, no han podido aportar datos de peso aun recolectando la mayoría de información disponible en la actualidad. Los problemas de estos meta-análisis han sido, entre otros, la falta de estudios aleatorizados, ya que no pudieron incluir el estudio de Gasior et al²³, la existencia de diversos factores de confusión, la existencia de sesgos de selección, tamaños de muestra muy reducidos, el diseño retrospectivo de todos los estudios con seguimientos muy cortos, sin estudio angiográfico de rutina y la mezcla de dispositivos endocoronarios liberadores de fármacos y de bioandamio reabsorbible.

Finalmente, el estudio reciente de Roseblum et al³⁴ que presenta el seguimiento de 300 pacientes intervenidos de RMH en un periodo de 10 años en comparación con una cohorte coetánea superior de más de 8000 pacientes, incluyendo un sofisticado estudio estadístico con análisis de propensión, confirma que la RMH podría representar una alternativa segura y menos invasora que la CRM convencional en pacientes muy cuidadosamente seleccionados ya que sus resultados a corto plazo fueron similares a la CRM con injerto simple o doble de AMI. El entusiasmo desatado a raíz de este estudio queda, no obstante, matizado y temperado por la necesidad de proponer estudios prospectivos y aleatorizados con diseño y tamaños de muestra adecuados³⁵, lo cual no parece sencillo en el momento actual, considerando las necesidades financieras y logísticas intrínsecas y la eventual dificultad de encontrar un patrocinador.

Por tanto, en el momento actual la base científica para el soporte incondicional de la RMH es aun, limitada a la espera de seguir recopilando información proveniente de



estudios de calidad que puedan contrastarse con la información acumulada en los últimos cincuenta años.

Los comentarios adicionales

Antes de concluir y visto lo disponible en la literatura acerca de la RMH, hay que plantearse diversas consideraciones que inciden en la técnica, la estrategia y su aplicabilidad de forma generalizada, a saber:

1. Selección del paciente

Los pacientes con limitaciones para CRM como calcificación, vasos de pobre calidad, la falta de conductos, una cavidad torácica grande, la ventilación un pulmonar durante el procedimiento, hipertensión pulmonar y comorbilidades y eventuales contraindicaciones han de ser tenidas en cuenta. Estos aspectos no suelen reflejarse en la literatura por la muy elevada selección de los pacientes en las cortas series comunicadas.

2. La secuencia de actuación

Hay que plantearse si el momento de la parte quirúrgica o la parte intervencionista tienen o tendrán influencia en los resultados. No queda claro en la literatura, de forma fehaciente, por la escasez de datos, cuál es la estrategia adecuada. Parece que la decisión sigue siendo individual en 2016 y puede contemplar tres escenarios: a) Estadio único con intervención quirúrgica e ICP simultánea en el mismo acto, b) Estadio doble con ICP previa a la CRM, y c) Estadio doble con CRM previa a la ICP. Y por último, no queda claro cuándo deben realizarse. En el estudio de Gaser et al²³ el único prospectivo y aleatorizado, e intervalo mediano entre el implante de AMI izquierda y la ICP fue de 21 horas. ¿Es este el intervalo idóneo? ¿Si no lo es, cuál es? Hay variabilidad en la escasa literatura y, por tanto, este factor tiempo puede tener influencia, pero en el momento presente no sabemos si la tiene y cuál.

3. La técnica quirúrgica

La RMH es, por definición, un abordaje de mínima invasión o lo pretende. Y de nuevo, considerando las tendencias actuales, algunas ya en el mercado quirúrgico desde hace unas dos décadas, ¿cuál es la que debe confirmarse como de elección? En el estudio de Gaser et al²³, el implante de AMI se realizó con acceso MIDCAB, es decir, incisión limitada antero lateral izquierda. La cirugía conocida en terminología inglesa como EndoACAB (Endoscopic atraumatic coronary artery bypass), que empezó a conocerse hace más de 10 años³⁶, no parece haber

despegado de forma definitiva. Y de forma inesperada, parece que podría tener una respuesta funcional de ejercicio inferior a la prevista según datos recientes³⁷. EndoACAB requiere una experiencia técnica no despreciable y su versión actualizada, TECAB (Totally endoscopic coronary artery bypass) utilizando asistencia robótica, es una opción de elevado coste y alta complejidad, todavía al alcance de unos pocos, con escasos datos de calado en la literatura³⁸⁻³⁹ y con seguimiento corto, por debajo de 5 años. No hay que olvidar, en ningún caso, la prolongada curva de aprendizaje que estas opciones quirúrgicas llevan asociadas y sobre la que no hay información en la literatura.

4. La terapia antitrombótica

Al representar la RMH la asociación de un procedimiento quirúrgico y una ICP, es obligado considerar la terapia antitrombótica por el implante de dispositivos endocoronarios. Para empezar, todavía no hay recomendaciones o guías de práctica disponibles, por la escasa información disponible tal y como ya se comentó. Por ahora no hay estudios prospectivos planteados sobre la base de esta necesaria terapia y no hay acuerdo generalizado acerca de doble terapia basada en ácido acetil salicílico y clopidogrel o si deberían incluirse inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa o nuevos anticoagulantes.

Los comentarios finales

Entendiendo que, como híbrido²¹, la RMH incorporaría lo mejor de cada mundo, el quirúrgico y el de la ICP, la información que se maneja en la actualidad proviene de décadas de experiencia acumulada por multitud de autores que han conseguido que la CRM cumpla un objetivo primordial, que es la reproducibilidad con resultados inmediatos, a corto y a largo plazo, por encima de quince años de seguimiento, satisfactorios para los pacientes, los médicos tratantes y los cirujanos responsables⁴⁻⁵. El patrón-oro es, por el momento, la CRM tal y como queda reflejado en las guías conjuntas médico-quirúrgicas de práctica clínica¹. Drinkwater ya comentó en un elegante análisis⁴⁰ de los datos de seguimiento de SYNTAX a 5 años⁴¹ con supervivencias similares en los grupos de injerto arterial único o múltiple, a la espera de poder incorporar más información en el futuro si se completa un seguimiento más alejado aun teniendo en cuenta las contribuciones que reafirman el papel del injerto arterial múltiple¹³⁻¹⁷. Y finalmente, las juiciosas palabras de Sabik⁴² resaltan de nuevo el hecho bien conocido de que la eficacia y eficiencia de la CRM convencional con CEC



está directamente relacionada con la permeabilidad de los injertos y lo completa que sea la revascularización. En un comentario previo⁴³ subrayábamos que la RMH, a pesar de la información recogida en la última década, si bien escasa, podría ser considerada en un futuro como una alternativa prometedora a la CRM y la ICP por las ventajas que se esperan de ella, pero confirmando un camino aun largo a recorrer. Sin embargo, hay variables que hay que analizar con detenimiento como los costes, la logística, la complejidad y la curva de aprendizaje,

además de la obligatoriedad de realizar estudios bien diseñados con aleatorización de grupos de tratamiento y calidad en el seguimiento que no debería bajar de 10 años para poder compararse con la estrategia convencional. Pasado un tiempo y con la incorporación de información adicional, en estos momentos se puede decir que la RMH nos aporta poco todavía y que tiene por delante ese largo camino a recorrer si pretende compararse con el patrón-oro que conocemos en la actualidad.

Referencias

1. KOLH P, WINDECKER S, ALFONSO F, COLLET JP, CREMER J, FALK V, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:517-592.
2. MOHR FW, MORICE MC, KAPPETEIN AP, FELDMAN TE, STÄHLE E, COLOMBO A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381:629-638.
3. MACK M, BAUMGARTEN H, LYTLE B. Why surgery won the SYNTAX trial and why it matters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016 May 5.
4. LOOP FD, LYTLE BW, COSGROVE DM, STEWART RW, GOORMASTIC M, WILLIAMS GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
5. LOOP FD. Coronary artery surgery: the end of the beginning. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:554-571.
6. KOWALEWSKI M, PAWLISZAK W, MALVINDI PG, BOKSZANSKI MP, PERLINSKI D, RAFFA GM et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 151:60-77.
7. TAGGART DP. Contemporary coronary artery bypass grafting. *Front Med* 2014; 8:395-398.
8. SPENCER FC, YONG NK, Prachuabmoh K. Internal mammary-coronary artery anastomoses performed during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1964; 5:292-297.
9. FAVALORO RG, EFFLER DB, GROVES LK, SONES FM



- JR, FERGUSON DJ. Myocardial revascularization by internal mammary artery implant procedures. Clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:359-370.
10. WEINTRAUB WS, GRAU-SEPULVEDA MV, WEISS JM, O'BRIEN SM, PETERSON ED, KOLM P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012; 366:1467-1476.
11. FARKOUH ME, DOMANSKI M, SLEEPER LA, SIAMI FS, DANGAS G, MACK M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375-2384.
12. EPSTEIN AJ, POLSKY D, YANG F, YANG L, Groeneveld PW. Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008. *JAMA* 2011; 305:1769-1776.
13. LYTLE BW, BLACKSTONE EH, LOOP FD, HOUGHTALING PL, ARNOLD JH, AKHRASS R, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-872.
14. LOCKER C, SCHAFF HV, DEARANI JA, JOYCE LD, PARK SJ, BURKHART HM, et al. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. *Circulation* 2012; 126:1023-1030.
15. BUXTON BF, SHI WY, TATOULIS J, FULLER JA, ROSALION A, HAYWARD PA. Total arterial revascularization with internal thoracic and radial artery grafts in triple-vessel coronary artery disease is associated with improved survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1238-1243.
16. LOCKER C, SCHAFF HV, DALY RC, DEARANI JA, BELL MR, FRYE RL, et al. Multiple arterial grafts improve survival with coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152:369-379.
17. KURLANSKY P. Multiple arterial grafting: Please don't confuse me with the facts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152:380-381.
18. HOULIND K, FENGER-GRØN M, HOLME SJ, KJELDSEN BJ, MADSEN SN, RASMUSSEN BS, et al; DOORS Study Group. Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery is inferior even with identical heparinization protocols: results from the Danish On-pump Versus Off-pump Randomization Study (DOORS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1812-1819.
19. TAKAGI H, UMEMOTO T; ALL-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group. Worse long-term survival after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1820-1829.
20. SABIK JF III. On-pump coronary revascularization should be our preferred surgical revascularization strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:2472-2474.
21. WWW.RAE.ES
22. MURAMATSU T, ONUMA Y, ZHANG YJ, BOURANTAS CV, KHARLAMOV A, DILETTI R et al. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention: the stent of the future. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66:483-496.
23. GAŞIOR M, ZEMBALA MO, TAJSTRA M, FILIPIAK K, GIERLOTKA M, et al; POL-MIDES (HYBRID) Study Investigators. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:1277-1283.
24. HOFFMANN G, FRIEDRICH C, BARRABAS M, PETZINA R, HANEYA A, PANHOLZER B, et al. Short- and long-term follow-up after minimally invasive direct coronary artery bypass in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 23:377-82.
25. PUSKAS JD, PAWALE A, SHARMA SK. Hybrid coronary revascularization: a new treatment paradigm for selected patients with multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:1284-1286.
26. SHEN L, HU S, WANG H, XIONG H, ZHENG Z, LI L, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2525-2533.
27. HALKOS ME, VASSILIADES TA, DOUGLAS JS, MORRIS DC, RAB ST, LIBERMAN HA, et al. Hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass grafting for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:1695-1701.
28. HALKOS ME, RAB ST, VASSILIADES TA, MORRIS DC, DOUGLAS JS, KILGO PD, et al. Hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass for the treatment of left main coronary stenosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:2155-2160.
29. MODRAU IS, HOLM NR, MÆNG M, BØTKER HE, CHRISTIANSEN EH, KRISTENSEN S, et al. Hybrid Coronary Revascularization Study Group. One-year clinical and angiographic results of hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150:1181-1186.
30. SERRUYS PW, MORICE MC, KAPPETEIN AP, COLOMBO



- A, HOLMES DR, MACK MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:961-72.
31. HEAD SJ, DAVIERWALA PM, SERRUYS PW, REDWOOD SR, COLOMBO A, MACK MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2821-30.
 32. ZHU P, ZHOU P, SUN Y, GUO Y, MAI M, ZHENG S. HYBRID coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:63.
 33. HU FB, CUI LQ. Short-term clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass for the treatment of multivessel or left main coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2015; 26:526-534.
 34. ROSENBLUM JM, HASKAMP RE, HOEDEMAEKER N, WALKER P, LIBERMAN HA, DE WINTER RJ, et al. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery with bilateral or single internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151:1081-1089.
 35. HIESINGER W, ATLURI P. Hybrid coronary revascularization: Ready for prime time, but who should star? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151:1090-1091.
 36. VASSILIADES TA JR, REDDY VS, PUSKAS JD, GUYTON RA. LONG-TERM results of the endoscopic atraumatic coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:979-984.
 37. HANSEN D, ROIJAKKERS R, JACKMAERT L, ROBIC B, HENDRIKX M, YILMAZ A, et al. Compromised Cardiopulmonary Exercise Capacity in Patients Early After Endoscopic Atraumatic Coronary Artery Bypass Graft: Implications for Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 May 12. [Epub ahead of print]
 38. BONAROS N, SCHACHNER T, LEHR E, KOFLER M, WIEDEMANN D, HONG P, et al. Five hundred cases of robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting: predictors of success and safety. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:803-812.
 39. BONAROS N, SCHACHNER T, KOFLER M, LEHR E, LEE J, VESELY M, et al. Advanced hybrid closed chest revascularization: an innovative strategy for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:e94-102.
 40. DRINKWATER DC JR. Multiple arterial grafting: stay the course. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 150: 452-453.
 41. PARASCA CA, HEAD SJ, MOHR FW, MACK MJ, MORICE MC, HOLMES DR JR, et al; SYNTAX Investigators. The impact of a second arterial graft on 5-year outcomes after coronary artery bypass grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery Trial and Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 150: 597-606.e2.
 42. SABIK JF III. On-pump coronary revascularization should be our preferred surgical revascularization strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2472-2474.



Anatomía y fisiología de lesiones coronarias

Mauricio Aninat

Unidad de Hemodinamia y Angiografía. Hospital Dr. Gustavo Fricke; Viña del Mar. Chile.

Alejandro Martínez

Pontificia Universidad Católica de Chile

Aceptado 15 de Agosto 2016

Los artículos especiales incluidos en esta sección, uno de Mauricio Aninat y el siguiente de Alejandro Martínez, abordan aspectos de la anatomía y fisiología de las lesiones de las arterias coronarias, especialmente de las placas ateroscleróticas y de la

estimación del flujo coronario y grado de estenosis. Estos son aspectos muy relevantes para comprender la génesis del infarto del miocardio, como también para guiar intervenciones terapéuticas en la enfermedad coronaria.

Anatomy and physiology of coronary artery lesions

The following two articles by Mauricio Aninat and Alejandro Martínez deal with anatomic and physiologic aspects of coronary artery lesions, specially coronary plaques along with estimation of coronary

flow and degree of coronary artery stenosis. These are highly relevant aspects to understand the genesis of myocardial infarction as well as in guiding interventions in coronary artery disease.



Grado de estenosis y vulnerabilidad de las lesiones coronarias

Mauricio Aninat

Unidad de Hemodinamia y Angiografía. Hospital Dr. Gustavo Fricke. Viña del Mar. Chile.

Recibido 24 de Marzo 2016 / Aceptado 10 de Junio 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:177-182

Resumen: La angiografía coronaria ha sido y continúa siendo el pilar sobre el cual se deciden las intervenciones terapéuticas en la enfermedad coronaria constituyendo el grado de estenosis de las placas ateromatosas uno de los principales marcadores de isquemia miocárdica y por lo tanto del pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, es un hecho repetidamente documentado que los fenómenos coronarios agudos se producen con mayor frecuencia en placas con estenosis angiográficamente no significativas; por lo tanto, la vulnerabilidad de las placas no parece tener relación con su grado de estenosis y en consecuencia tampoco con la producción de isquemia miocárdica. Esta conclusión no concuerda

con los hallazgos histopatológicos ni con los grados de severidad de las estenosis que comprometen el flujo coronario.

El objetivo de la presente comunicación es tratar de aclarar esta controversia analizando la información entregada por la histopatología de las lesiones agudas culpables de los infartos. Precisar si las lesiones coronarias crónicas que producen isquemia (probables causantes de futuros infartos) se correlacionan con el grado de estenosis anatómica; proponer el posible mecanismo que vincula el grado de estenosis a la vulnerabilidad de las placas y esbozar una explicación para conciliar los hallazgos angiográficos con los histopatológicos y funcionales.

Correspondencia:
Dr. Mauricio Aninat.
maraninat@gmail.com



Degree of stenosis and vulnerability of coronary artery lesions

Coronary angiography has long been and is still the basic method for deciding coronary interventions, and the severity of stenosis remains the main prognostic marker of the disease. However, plaque vulnerability does not appear to be associated with a greater degree of angiographic stenosis, which is not consistent with histopathological findings or with physiological assessment of ischemia-producing lesions. The purpose of this article is to briefly review this controversy whi-

le suggesting that plaques vulnerability correlate with the degree of anatomical and functional stenosis, and to describe the potential mechanism that could determine this vulnerability as well as to give likely explanations that reconcile angiographic findings with histopathological and functional observations.

Key words: Coronary angiography, myocardial ischemia, coronary artery stenosis, atherosclerosis, plaque.



Introducción: ¿Es tiempo de cambiar el paradigma que expresa que los infartos se producen en estenosis coronarias no significativas? ¿Cómo se puede conciliar esta aseveración con la evidencia actual de que es la isquemia la que marca el pronóstico de la enfermedad coronaria? A partir del desarrollo de la angiografía selectiva coronaria se demostró en numerosos trabajos que el grado de estenosis angiográfico de las lesiones coronarias tenía directa relación con la evolución posterior de la enfermedad coronaria¹. Sobre esta base se desarrolló la cirugía coronaria que mostró una mejoría en la evolución clínica de los pacientes con mayor severidad lesional. Sin embargo, esta conclusión fue cuestionada a fines de los años 80 y comienzos de los 90 a partir de la publicación de los trabajos de Ambrose, Little y Giroud, quienes mostraron que los infartos (complicación más relevante en el pronóstico) se producían mayoritariamente en lesiones coronarias con estenosis moderadas²⁻³⁻⁴. Esto ha sido igualmente corroborado en trabajos más recientes⁵⁻⁶. De esta manera, se ha establecido que la mayoría de los infartos se producen en lesiones coronarias con estenosis leves o moderadas. Sin embargo, tanto los resultados de análisis histopatológicos en los infartos como los resultados de la medición fisiológica del grado de obstrucción del flujo en las lesiones crónicas que producen isquemia (potencialmente vulnerables), apuntan a la existencia de lesiones anatómicamente severas.

Histopatología

El pronóstico en la enfermedad coronaria crónica o estable está determinado, principalmente, por el desarrollo de eventos agudos en las placas ateromatosas. La ruptura de placas con formación de trombos es el hallazgo histopatológico más frecuente y estas placas complicadas presentan mayor cantidad de ateroma, áreas lumbales reducidas y disminución del grosor de la cubierta luminal. En la mayoría de los casos, los infartos se producen por una ruptura de la placa (60 a 75%), con menor frecuencia por una erosión superficial de ella (30 a 40%) y, ocasionalmente, por estenosis coronarias con calcificaciones superficiales. Las rupturas generalmente se observan en placas con estenosis mayores⁷⁻⁸.

Estos hallazgos necrópsicos concuerdan con los resultados clínicos. Stone et al., utilizando la ecografía coronaria con histología virtual, demostraron que las placas que provocaban posteriormente episodios coronarios agudos eran aquellas que tenían una carga aterosclerótica mayor, una cubierta delgada y una área luminal reducida, no obstante que angiográficamente aparecían como esteno-

sis moderadas⁵.

Por lo tanto, los hallazgos histopatológicos indican que los infartos se producen en placas coronarias con estenosis anatómicamente importantes.

Estenosis fisiológica y vulnerabilidad de las placas.

Ya en 1984 White et al., demostraron que existía escasa correlación entre la estimación angiográfica visual y la medición fisiológica de la severidad de las lesiones coronarias⁹. El desarrollo tecnológico de alambres guías coronarios con sensores de presión sin perfil obstructivo permitió constatar que en las lesiones obstructivas crónicas severas la disminución del flujo coronario produce un gradiente de presión en el período de isquemia miocárdica. La obstrucción al flujo coronario produce una caída de la presión arterial distal a la estenosis, que es directamente proporcional al grado de isquemia miocárdica de su territorio de distribución. La relación del flujo reducido isquémico con el flujo coronario máximo teórico, en ausencia de estenosis en esa arteria, establece el concepto de flujo fraccional de reserva coronario (FFR). Este se obtiene simplemente midiendo los gradientes de presiones que ocurren a través de las estenosis en condiciones de vasodilatación máxima de la microcirculación (simulando lo que sucede en esfuerzos). A mayor obstrucción menor será el FFR. Estudios experimentales han demostrado que en esas circunstancias las placas son sometidas a fuerzas hemodinámicas anormales, las que podrían ser responsables de la rotura y complicación aguda de las lesiones¹¹. Esto concuerda con observaciones que vinculan preferentemente los infartos con lesiones ubicadas en segmentos coronarios proximales, en los cuales las fuerzas ejercidas sobre las placas son mayores¹². Los estudios que se han efectuado empleando la ecografía intracoronaria han mostrado que existe una correlación entre el FFR y el área luminal mínima de las lesiones¹⁵.

Isquemia y evolución clínica

La medición de la reserva fraccional del flujo coronario se considera, actualmente, como el "gold standard" para la demostración de isquemia. Los estudios clínicos han demostrado claramente el mejor pronóstico de los pacientes coronarios con una revascularización guiada por demostración de isquemia que aquella basada en la severidad angiográfica de las lesiones. Los trabajos efectuados con medición del FFR han subrayado la concordancia que existe entre la importancia obstructiva funcional de la lesión y el curso clínico de los pacientes. En el es-



tudio FAME 2 las estenosis con gradientes significativas presentaron una mayor incidencia de eventos en el curso de un año¹³. En una amplia revisión, Johnson et al., establecieron que existe una relación lineal entre la magnitud de los gradientes de presión a través de la estenosis y la posibilidad de eventos adversos¹⁴.

¿Cómo podemos explicar los hallazgos angiográficos que vinculan infartos a placas no obstructivas? En primer lugar, dadas las diversas características de las lesiones coronarias y de los aspectos morfológicos de los pacientes, la apreciación visual del grado de obstrucción angiográfica de las lesiones coronarias es muy variable, existiendo grandes diferencias entre distintos observadores, especialmente cuando se trata de lesiones de severidad intermedia. Esta escasa concordancia en la interpretación visual de la severidad se da también con la angiografía cuantitativa, con la ecografía y con la medición fisiológica de las lesiones. En segundo lugar, es importante considerar el lapso de tiempo que separa la angiografía previa al infarto de aquella obtenida en el momento en

que ocurre, ya que en ese intervalo puede existir una progresión no conocida de las lesiones. Al respecto existen evidencias que sugieren que las lesiones coronarias pueden progresar en algunos meses¹⁶.

Conclusión

Existen actualmente suficientes antecedentes para sostener que la vulnerabilidad de las lesiones coronarias y la consiguiente producción de infartos tienen relación con el grado de obstrucción anatómico y funcional. Esta vulnerabilidad está determinada, probablemente, por la acción de fuerzas hemodinámicas anormales sobre las placas. Los síndromes coronarios agudos se producen, generalmente, en placas obstructivas severas, las cuales eluden su importancia en la evaluación angiográfica, especialmente en estenosis consideradas como de severidad intermedia. Es tiempo de cambiar el paradigma angiográfico por uno funcional aceptando que la isquemia constituye un mejor índice de la estenosis real de una lesión coronaria y de su vulnerabilidad.



Referencias

1. ELLIS SG, ALDERMAN E, CAIN K, FISHER LL, SANDERS W, BOURASSA M. Prediction of Risk of Anterior Myocardial Infarction by Lesion Severity and Measurement Method of Stenosis in the Left Anterior Descending Coronary Distribution: A CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 908-16.
2. AMBROSE JA, TANNENBAUM MA, ALEXOPOULOS D, HJEMDAHL-MONSEN CE, LEAVY J, WEISS M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
3. LITTLE WC, CONSTANTINESCU M, APPLGATE RJ, KUTCHER MA, BURROWS MT, KAHL FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
4. GIROUD D, LI JM, URBAN P, MEIER B, RUTISHAUER W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-732.
5. STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ, DE BRUYNE B, CRISTEA E, MINTZ GS, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-35.
6. GLASER R, SELZER F, FAXON DP, LASKEY WK, COHEN HA, SLATER J, et al. Clinical Progression of Incidental, Asymptomatic Lesions Discovered During Culprit Vessel Coronary Intervention. *Circulation* 2005; 111: 143-9.
7. VIRMANI R, BURKE AP, FARB A, KOLODZIE FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-C18.
8. NARULA J, NAKANO M, VIRMANI R, KOLODZIE FD, PETERSEN R, NEWCOMB R, et al. Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1041-51.
9. WHITE CW, WRIGHT CB, DOTY DB, HIRATZA LF, EASTHAM CHL, HARRISON DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310: 819-24.
11. PEDRIGI RM, POULSEN CB, MEHTA VV, RAMSING HOLM N, PAREEK N, POST AL, et al. Inducing Persistent Flow Disturbances Accelerates Atherogenesis and Promotes Thin Cap Fibroatheroma Development in D374Y-PC5K9 Hypercholesterolemic Minipigs. *Circulation* 2015; 11: 1003-1012.
12. WANG IC, NORMAND SLT, MAURI L, KUNTZ RE. Coronary Artery Spatial Distribution of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: 278-84.
13. DE BRUYNE B, PIJLS N, KALESAN B, BARBATO E, TONINO PAL, PIROTH Z, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
14. JOHNSON NP, TÓTH GC, LAI D, ZHU H, ACAR G, AGOSTONI P, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1643-54.
15. WAKSMAN R, LEGUTKO J, SINGH J, ORLANDO Q, MARSO S, SCHLOSS T, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 917-23.
16. ZAMAN T, AGARWAL SH, ANABTAWI AG, PATEL NS, ELLIS SG, TUZCU EM, et al. Angiographic Lesion Severity and Subsequent Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 167-172.



Anatomía versus fisiología coronaria para guiar las intervenciones en la enfermedad coronaria crónica

Alejandro Martínez
Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido 1 de Agosto 2016 / Aceptado 15 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:182-187

A pesar de los avances en su prevención y tratamiento, la enfermedad coronaria continúa siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. Esto se debe a su alta prevalencia y a la incierta evolución de las lesiones crónicas hacia los síndromes coronarios agudos, que determinan el riesgo por infarto del miocardio o muerte súbita. Anatómicamente estas lesiones pueden permanecer estables, incluso regresar, o progresar en forma lenta o rápida, con o sin síntomas. Por lo tanto la estratificación de riesgo en los pacientes con enfermedad crónica es esencial para guiar las decisiones terapéuticas. En este sentido, existe amplia controversia sobre si el grado de estenosis, sus consecuencias fisiológicas o la morfología de las placas coronarias, sería el mejor determinante de riesgo. Esta discusión es especialmente relevante cuando queremos realizar intervenciones de revascularización útiles para disminuir el riesgo.

La decisión es más sencilla en los pacientes con síndromes coronarios agudos, con elevación de troponinas, porque en ellos las terapias de revascularización categóricamente reducen la mortalidad e infarto¹⁻². Sin embargo, en los pacientes con enfermedad coronaria crónica, aunque se ha demostrado mejoría de la angina, en

muchos casos persisten dudas sobre los beneficios de la revascularización en la reducción de eventos mayores.

Varias décadas atrás, aunque marginalmente, se comprobó que los pacientes que se beneficiaban con cirugía coronaria eran los que tenían una enfermedad muy extensa y grandes áreas de miocardio amenazado, como ocurre en enfermedad de tronco común izquierdo, 3 vasos y posiblemente enfermedad de 2 vasos con compromiso de la descendente anterior proximal³. La presencia de isquemia en los test de provocación también identificaba a los pacientes que reducían su mortalidad con cirugía³. Sin embargo, estos datos fueron válidos con anterioridad al manejo médico contemporáneo. Actualmente usamos fármacos como estatinas, inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona y antiplaquetarios, que individualmente reducen el riesgo de infarto y muerte, y no se usaban en esa época. Tampoco se tenía certeza que los cambios de hábitos que hoy reconocemos importantes, como la suspensión del tabaquismo y el ejercicio físico, mejoran el pronóstico⁴. Es decir, fueron válidos previo a la implementación de lo que hoy llamamos terapia médica óptima (TMO).

Correspondencia:
Dr. Alejandro Martínez S.
amartine@med.puc.cl



En la actualidad, en cambio, el rol de las intervenciones en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, basada en anatomía o isquemia, salvo excepciones como enfermedad del tronco común izquierdo (que no se cuestiona) o enfermedad severa de 3 vasos, apoyada solo por registros contemporáneos⁵, en la mayoría de los casos ha sido cuestionado. En 2 estudios randomizados recientes las tasas de muerte e infarto observadas en los pacientes tratados con TMO con o sin angioplastía en el COURAGE⁶ y, con o sin angioplastía o cirugía en el BARI 2D⁷, fueron similares. A estos estudios, sin embargo, se les reprocha 2 aspectos. Por un lado, cuando se hizo angioplastía se usó casi exclusivamente stents sin drogas, lo que se asocia a mayor riesgo de eventos que cuando se implantan stents medicados, especialmente de segunda generación. Y, por otro, se critica que la magnitud de la isquemia no era muy importante. De hecho, en el COURAGE solo 33% de los pacientes tenía isquemia de 10% o más, valor que se estima genera el cambio de riesgo. Numerosos estudios observacionales antiguos sugirieron fuertemente que la extensión de la isquemia, evaluada con distintos métodos, se correlaciona con riesgo de muerte e infarto, lo que podría reducirse con revascularización⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹. Asimismo, hubo estudios randomizados que apoyaron el beneficio de esta intervención cuando existe isquemia extensa¹²⁻¹³. Pero, otra vez, estos datos fueron obtenidos antes de la TMO. Los estudios recientes, sin embargo, aunque con datos observacionales, no apoyan la isquemia para justificar revascularización. Se publicaron sugerencias desde el COURAGE, que incluye TMO, que favorecían la angioplastía cuando la isquemia era moderada o severa, pero cuando se ajustaron los pacientes por sus características basales estas diferencias ya no fueron válidas¹⁴. Es más, en un estudio alejado del COURAGE, en 621 pacientes la isquemia basal no se asoció a mortalidad, infarto o síndrome coronario agudo en un seguimiento promedio de 4,7 años, mientras que la extensión de la enfermedad angiográfica si se asoció a eventos¹⁵. Similarmente en un análisis del BARI-2D, que evaluó el impacto pronóstico del SPECT, no se demostró mayor riesgo de muerte o eventos cardiovasculares, según la magnitud de la isquemia¹⁶. También en el estudio STICH fue la magnitud de la aterosclerosis y no la isquemia lo que identificó a los pacientes de mayor riesgo alejado¹⁷. Se suma a lo anterior el registro internacional CONFIRM, de más de 23.000 pacientes sometidos a angiografía coronaria, que resalta el número de vasos con estenosis >50% y no la isquemia como el mayor predictor de riesgo⁵.

Otro test de isquemia como la medición de Reserva de Flujo Fraccional (FFR) en el laboratorio de hemodinamia, como comenta el Dr. Aninat en esta revista, ha alcanzado amplia aceptación en la comunidad cardiológica, para guiar las intervenciones. Esto se basa en la asociación de un FFR bajo con isquemia significativa¹⁸ y principalmente por los hallazgos del estudio FAME-2¹⁹. En este estudio, realizado en pacientes con enfermedad coronaria crónica, la angioplastía coronaria en lesiones con FFR bajo reducía significativamente los eventos comparado con el tratamiento médico óptimo (TMO). Sin embargo, la intervención en lesiones con FFR <0,8 solo redujo la necesidad de nuevas intervenciones y no hubo disminución de infarto o muerte.

Esta serie de datos ha hecho pensar que eventualmente la detección de isquemia en los estudios de provocación es un marcador de la presencia y severidad de la enfermedad coronaria, siendo esto último y no la isquemia lo que confiere el riesgo de eventos adversos. Este concepto puede soportarse por nuestro actual entendimiento de la fisiopatología de los eventos coronarios agudos²⁰. Estos eventos surgen de ruptura o erosión de las placas, donde se agregan trombos, y es la isquemia aguda y no la crónica en un miocardio condicionado, la que puede ocasionar infarto o muerte.

Aparentemente entonces, la anatomía coronaria supera a la isquemia como marcador de riesgo, pero en ninguno de los estudios randomizados, que excluyeron los grupos anatómicos de alto riesgo, la magnitud de la enfermedad anatómica favoreció la intervención.

Por este motivo, se ha hecho un gran esfuerzo por identificar las placas con riesgo de ruptura o vulnerables, que podrían guiar las intervenciones. Se ha encontrado que el mayor volumen de aterosclerosis y de su componente lipídico, asociado a una capa fibrosa delgada, son los factores más importantes que se asocian al riesgo de ruptura. Sin embargo, la capacidad de predecir eventos de estas condiciones anatómicas es bajo²¹.

En suma, la estimación de riesgo basada en anatomía, fisiología o vulnerabilidad de las placas, en forma individual, tiene una baja capacidad predictiva de eventos, por lo que no serían fuertes determinantes de lesiones a intervenir. Así, en la enfermedad coronaria crónica, la predicción de eventos mayores atribuible a las características de las lesiones, alcanzaría a un 20% en 5 años para las severamente obstructivas⁶, a un 9% en 2 años en las que inducen isquemia significativa¹⁹, y a un 16-20% cuando tienen alta vulnerabilidad²². Cifras de riesgo que son similares a las obtenidas en pacientes intervenidos



con angioplastia o cirugía.

Por lo tanto, como ninguno de los 3 aspectos individualmente es lo suficientemente predictor para decidir las intervenciones, se ha sugerido que la interacción de ellos podría permitir una mejor predicción. Así, en la actualidad se estudia el valor predictivo y la utilidad de intervención local, basado en combinaciones de estos aspectos. En este sentido son interesantes las nuevas observaciones sobre el significado del FFR. Estudios recientes han señalado que, con el mismo grado de estenosis angiográfica, aquellas lesiones con mayor contenido lipídico y de magnitud de placa, además, las que tienen mayor remodelamiento positivo, se correlacionan con FFR bajo²³⁻²⁴. Es decir el FFR < 0,8 podría reconocer las lesiones más vulnerables a eventos. Apunta en este sentido el hecho de que en el FAME-2 los pacientes con FFR > 0,8, en TMO, tuvieron muy baja incidencia de eventos. Sin embargo, esta medición aislada no es suficiente, porque como se ha señalado, su valor predictivo (+) también fue bajo.

Me atrevería a anticipar que aunque los estudios en curso puedan probar el concepto, difícilmente estas evaluaciones híbridas intracoronarias lograrán un impacto significativo en la reducción del riesgo global de esta enfermedad. Todas ellas requieren un examen invasivo, costoso y con riesgos, razonablemente no alcanzable para la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria crónica. Tal como sugiere el Registro Cardiovascular Nacional en Estados Unidos²⁵, parece necesario un paso previo a la coronariografía. En este registro, el porcentaje de pacientes correctamente identificados con lesiones >50% mediante los test no invasivos de isquemia, alcanzó solo

entre un 44 a 45%. Por otro lado, son interesantes los datos que tenemos sobre la utilidad del angio-TAC coronario. Mientras no hubo diferencias en el riesgo alejado usando angio-TAC o test no invasivos para guiar la coronariografía en el estudio PROMISE²⁶, tanto en el estudio SCOT-HEART²⁷ como en el CATCH²⁸ se demostró significativa disminución de eventos cuando se hizo angio-TAC. Estos datos se suman al COURAGE que definen una mejor predicción con la anatomía. En parte estos resultados se explican por la capacidad de las imágenes en identificar a los individuos con anatomía de alto riesgo, pero si sumamos a las imágenes las capacidades técnicas que se le han ido incorporando al angio-TAC, como la medición no invasiva del FFR y la definición morfológica, hemodinámica y metabólica de las lesiones coronarias, probablemente en el futuro esta será la más amplia forma de evaluar el riesgo de los pacientes con enfermedad coronaria crónica y así guiar las intervenciones que requieran.

En el momento actual, mientras no haya más pruebas, en los pacientes con enfermedad coronaria crónica, seguimos decidiendo las intervenciones de acuerdo a las guías internacionales que recomiendan la revascularización cuando el tratamiento médico no logra un buen control de los síntomas o cuando se comprueba isquemia extensa²⁹⁻³⁰, aunque como se ha dicho, esta premisa no se ha probado en presencia del tratamiento médico actual. Lo más próximo para apoyar o descartar esta recomendación será los resultados del estudio ISCHEMIA, cuyos primeros resultados se dispondrán el año 2017.



Referencias

- 1.- KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
- 2.- FOX KA, CLAYTON TC, DAMMAN P, POCOCK SJ, DE WINTER RJ, TIJSSEN JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435-45.
- 3.- YUSUF S, ZUCKER D, PEDUZZI P, FISHER LD, TAKARO T, KENNEDY JW, et al. Effect of coronary bypass graft surgery on survival: overview of 10 year results from randomized trial by Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70
- 4.- SMITH SC, BENJAMIN EJ, BONOW RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2432-46.
- 5.- MIN JK, DUNNING A, LIN FY, ACHENBACH S, AL-MALLAH M, BUDOFF MJ, et al. Age and sex related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 849-860
- 6.- BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
- 7.- BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
- 8.- VANZETTO G, ORMEZZANO O, FAGRET D, COMET M, DENIS B, MACHECOURT J. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999; 100: 1521-7.
- 9.- CHANG SM, NABI F, XU J, PETERSON LE, ACHARI A, PRATT CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1872-82.
- 10.- CORTIGIANI L, BORELLI L, RACITI M, BOVENZI F, PICANO E, MOLINARO S, et al. Prediction of mortality by stress echocardiography in 2835 diabetic and 11305 nondiabetic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002757.
- 11.- JOHNSON NP, TÓTH GG, LAI D, ZHU H, AÇAR G, AGOSTONI P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiology severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1641-54.
- 12.- HUEB W, LOPES N, GERSH BJ, SOARES PR, RIBEIRO EE, PEREIRA AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
- 13.- JEREMIAS A, KAUL S, ROSENGART TK, GRUBERG L, BROWN DL. The impact of revascularization on mortality in patients with non acute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122:152-61.
- 14.- SHAW LJ, BERMAN DS, MARON DJ, MANCINI GB, HAYES SW, HARTIGAN PM, et al, for the COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the COURAGE trial Nuclear Substudy: *Circulation* 2008; 117: 1283-91
- 15.- MANCINI GB, HARTIGAN PM, SHAW LJ, BERMAN DS, HAYES SW, BATES ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial: coronary anatomy versus ischemia: *J Am Coll Cardiol Intv* 2014; 7: 195-201.
- 16.- SHAW LJ, CERQUEIRA MD, BROOKS MM, ALTHOUSE AD, SANSING VV, BELLER GA, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic



- risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease from the BARI-2D trial. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 658-69
- 17.- PANZA JA, HOLLY TA, ASCH FM, SHE L, PELLIKKA PA, VELAZQUEZ EJ, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1860-70
- 18.- PIJLS NH, DE BRUYNE B, PEELS K, VAN DER VOORT PH, BONNIER HJ, BARTUNEK J KOOLEN JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708
- 19.- DE BRUYNE B, PIJLS NH, KALESAN B, BARBATO E, TONINO PA, PIROTH Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
- 20.- LIBBY P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2004-13
- 21.- STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ, DE BRUYNE B, CRISTEA E, MINTZ GS, et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-235
- 22.- MOTOYAMA S, ITO H, SARAI M, KONDO T, KAWAI H, NAGAHARA Y, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 337-346
- 23.- PARK HB, HEO R, Ó HARTAIGH B, CHO I, GRANSAR H, NAKAZATO R, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve: *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1-10
- 24.- GAUR S, ØVREHUS KA, DEY D, LEIPSIC J, BØTKER HE, JENSEN JM, et al. Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions. *Eur Heart J* 2016; 37: 1220-1227
25. PATEL MR, DAI D, HERNANDEZ AF, DOUGLAS PS, MESSENGER J, GARRATT KN, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014; 167: 846-852.
- 26.- DOUGLAS PS, HOFFMANN U, PATEL MR, MARK DB, AL-KHALIDI HR, CAVANAUGH B, et al; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1291-1300
- 27.- LINDE JJ, HOVE JD, SØRGAARD M, KELBÆK H, JENSEN GB, KÜHL JT, et al. Long-term clinical impact of coronary CT angiography in patients with recent acute-onset chest pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: 1404-1413. McKavanagh P,
28. WILLIAMS MC, HUNTER A, SHAH AS, ASSI V, LEWIS S, SMITH J, et al; SCOT-HEART Investigators. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1759- 1768.
- 29.- WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F, COLLET JP, CREMER J, FALK V, et al. 2014 ESC/EATS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.
- 30.- PATEL MR, DEHMER GJ, HIRSHFELD JW, SMITH PK, SPERTUS JA. CCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 857-81.



400 años del descubrimiento de la circulación de la sangre. Harvey y la Filantropía

Ricardo Zalaquett

División de Enfermedades Cardiovasculares
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido 1 de Agosto 2016 / Aceptado 19 de Agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:188-195

En 1582, John Lumley donó al Royal College of Physicians los fondos necesarios para contratar un Profesor de Anatomía, con el fin de efectuar las 4 disecciones al año de cadáveres humanos que el Edicto Real de la Reina Isabel permitía, para mejorar las bases académicas de la práctica de la cirugía. Este profesor tenía la obligación de dar una conferencia anual sobre sus estudios a los miembros del College, lo que se conoce como la “Lumleian Lecture”.

El cuarto Lumleian lecturer fue William Harvey, quien el 17 de abril de 1616, hace exactamente 400 años, presentó por primera vez a los miembros del Royal College su revolucionario descubrimiento de que la sangre circulaba, bombeada por el corazón, y que no se generaba ininterrumpidamente en el hígado a partir de los alimentos, como se había sostenido desde Galeno por casi 1500 años. En 1628, Harvey plasmó sus ideas y observaciones experimentales, en latín, en un libro de 72 páginas y tosca impresión, co-

nocido como “De Motu Cordis”.

El descubrimiento de la “Circulación de la Sangre” es uno de los más grandes descubrimientos científicos de todos los tiempos y constituye la base de la observación experimental, como la conocemos hasta hoy. Pero, previamente, debieron caer mitos y creencias, como que las arterias contenían aire y que el tabique interventricular estaba perforado, entre otras, y establecerse verdades, por lo que es posible reconocer un continuo que parte con Galeno mismo, siguiendo con Vesalio, Servet, Colombo, Cesalpino y Fabricius Ab Aquapendente, hasta llegar a Harvey.

Harvey, al morir, siguiendo la senda de Lord Lumley, legó sus bienes más preciados al Royal College of Physicians y efectuó una donación a este, para una conferencia y banquete anual, la “Harveian Oration”. Ambas, la Lumleian Lecture y la Harveian Oration, en la más fina tradición inglesa, se mantienen hasta el día de hoy.

Correspondencia:
Ricardo Zalaquett S.
División de Enfermedades Cardiovasculares
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
rzalaque@med.puc.cl



Four hundred years since the discovery of blood circulation

In 1582 John Lumley made a donation to the Royal College of Physicians to hire a Professor of Anatomy destined to make the 4 yearly dissections of human corpses, according to an Edict emitted by Queen Elizabeth I. This would allow the fostering of the academic basis for the practice of surgery. The professor would agree to give a yearly conference communicating the results of his work to the members of the College. Thus, the "Lumleian Lecture" became known. William Harvey was the fourth Lumleian lecturer. On April 17 1616, 400 years ago he presented for the first time his revolutionary discovery that blood circulated under the pumping action of the heart and was not continuously generated in the liver as Galen had sustained for almost 1500 years. In 1628, Harvey established his ideas and experimental observations in a 72 page book, roughly printed in Latin, known as "De Motu Cordis"

The discovery of "Blood Circulation "is one of the greatest scientific discoveries of all times, giving birth to the basis of experimental observation as we know it today. However, myths and beliefs such as the concept of arteries containing air, the perforation of the inter-ventricular septum and many others, had to be progressively discarded starting with Galen followed by Vesalio, Servet, Colombo, Cesalpino and Fabricius Ab Aquapendente until the true facts were established thanks to Harvey's work.

At the time of his death Harvey, followed the tradition set by Lord Lumley and donated his most precious possessions to the Royal College of Physicians. Thus the "Harveian Oration", a yearly conference and banquet came to existence. In a characteristic English tradition, both the Lumleian Lecture and the Harveian Oration are maintained to this day.



El 17 de abril de 1616, hace exactamente 400 años, Williams Harvey (Figura 1), el cuarto *Lumleian lecturer*, presentó por primera vez a los miembros del *Royal College of Physicians* su revolucionario descubrimiento de que la sangre circulaba, bombeada por el corazón, y que no se generaba indefinida e ininterrumpidamente en el hígado a partir de los alimentos, como se había sostenido a partir de Galeno, por más de 1500 años. En 1628, Harvey plasmó sus ideas y descubrimientos, en latín, en un libro de 72 páginas y tosca impresión, *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animabilis* (Una controversia anatómica del movimiento del corazón y la sangre en los animales), conocido como “De Motu Cordis”.

Figura 1:



William Harvey. Descubridor de la Circulación de la Sangre.

La *Lumleian Lecture* hace referencia a John Lumley, Primer Barón de Lumley (Figura 2), quien en 1582 donó al *Royal College of Physicians* los fondos necesarios para contratar un Profesor de Anatomía, con el fin de efectuar las 4 disecciones de cadáveres humanos que el Edicto Real de la Reina Isabel permitía, para mejorar las bases académicas de la práctica de la cirugía. Este profesor tenía la obligación de dar una conferencia anual sobre sus estudios a los miembros del *College*, lo que se conoce hasta ahora como la “*Lumleian Lecture*”.

Harvey fue contratado por el *College* como *Lumleian Lecturer* en 1615 y se mantuvo hasta 1656, intermitente-

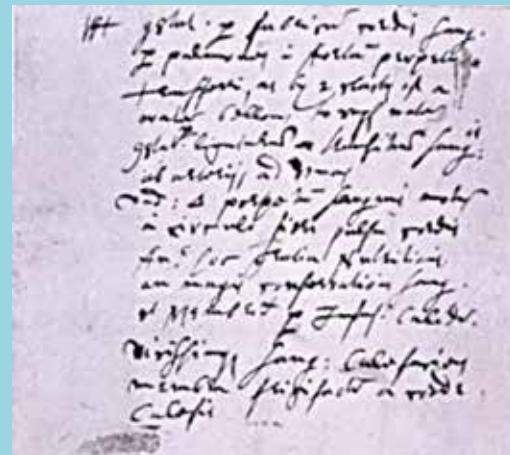
Figura 2:



Lord Lumley. Filantropo que efectuó una donación para las conferencias que llevan su nombre al *Royal College of Physicians*.

mente. Sus apuntes de clases se conocen como *Praelectioniones Anatomicae* (Figura 3), notas manuscritas que se conservan en el Museo Británico. Las notas de la conferencia de 1616, en un pasaje, dice así: “Consta por medio de una ligadura que el tránsito de sangre se realiza desde las arterias a las venas, de donde: hay un movimiento de la sangre en círculo por la pulsación del corazón”.

Figura 3:



Praelectioniones Anatomicae. Notas manuscritas de William Harvey para sus “*Lumleian Lectures*”.



El descubrimiento de la “Circulación de la Sangre” es considerado uno de los más grandes descubrimientos científicos de todos los tiempos, sin duda, el descubrimiento más grande en la historia de la fisiología, y constituye la base de la observación experimental, como la conocemos hasta hoy. Sin embargo, previamente hubo un proceso lento, en el que poco a poco fueron cayendo muchos errores y en lugar de ellos se establecieron verdades. Así, es posible establecer un continuo desde Galeno, quien combatió las teorías de Erasistrato y abrió el camino que siguieron luego Vesalio, Servet, Columbus, Cesalpino y Fabricio, hasta llegar a Harvey.

Los 3 principales errores que enmascararon a la circulación de la sangre, fueron: 1) Las arterias contenían solo aire; 2) El tabique interventricular estaba perforado; 3) Las venas llevaban sangre a las extremidades.

Las arterias contenían solo aire.

Erasistrato, quien junto a Herófilo fueron los dos grandes médicos del periodo alejandrino, sostenía que las arterias contenían solo aire. Erasistrato, quien es considerado el primer patólogo, pensaba que el aire penetraba a los pulmones por la tráquea (*Trachée Artere*); de allí pasaba a la “arteria venosa” (la vena pulmonar) y de allí al ventrículo izquierdo, desde donde pasaba a las arterias y era distribuido por estas a todo el organismo. Así, el sistema circulatorio o sanguíneo se dividía en 2: el arterial o aéreo y el venoso o sanguíneo. **Galeno** refutó a Erasistrato, sosteniendo que tan pronto se abre una arteria, la sangre fluye de ella; si contuviera aire, este debería salir antes que la sangre. De igual modo, cuándo se abría una arteria entre 2 ligaduras, solo salía sangre. Galeno sostenía que el aire aspirado era nuevamente expulsado y su función era enfriar la sangre. Así, se estableció que las arterias solo contenían sangre, con lo que toda una mitad del sistema sanguíneo le fue devuelta a este. Mientras se siguiera sosteniendo que las arterias contenían solo aire, el descubrimiento de la circulación de la sangre resultaría imposible.

El tabique interventricular estaba perforado. Sin embargo, Galeno siguió creyendo que el tabique interventricular estaba perforado y que las venas llevaban sangre a las extremidades. ¿Vio Galeno realmente una perforación en el tabique interventricular? No, pero porque la imaginó necesaria es que la vio.

Según Galeno, había 2 tipos de sangre: 1) la sangre espiritual, la de las arterias y del ventrículo izquierdo y 2) la sangre venosa, la sangre propiamente tal, la de las venas

y del lado derecho del corazón. Esto fue un gran avance, fue la primera señal de los 2 tipos de sangre que actualmente reconocemos: la roja y la negra, la que ha sido y no ha sido purificada por la respiración, la arterial y la venosa. Cada uno de estos 2 tipos de sangre tenía un destino peculiar: la sangre espiritual nutría a los órganos de textura ligera y delicada, como los pulmones, y la venosa a aquellos pesados y groseros, como el hígado. El “espíritu”, la parte más pura de la sangre, se formaba solo en el ventrículo izquierdo. Sin embargo, era necesario que la sangre venosa contuviera cierta proporción de “espíritu” para cumplir con su propósito nutritivo, para lo cual era necesario, a su vez, que los 2 ventrículos, el del espíritu y el de la sangre, se comunicaran uno con otro, y esta comunicación debía hacerse por forámenes en el tabique que los separaba.

Por lo tanto, Galeno sostuvo que el tabique interventricular estaba perforado porque imaginó un sistema que requería necesariamente de una comunicación entre ambos ventrículos. Lo más sorprendente es que los primeros anatomistas modernos creyeron que el septum interventricular estaba perforado sólo porque Galeno así lo había dicho. Incluso, **Leonardo Da Vinci** lo dibujó. **Berenguer de Carpi** fue el primero en señalar que estos poros se “veían solo con dificultad”.

Solo **Vesalio** se atrevió a sostener que estos poros no existían. Pero, Vesalio no hizo esta afirmación en la primera edición de su obra *Humanis Corporis Fabrica*, de 1543, en la que repitió con todos que el tabique estaba perforado, sino que en la segunda, en 1555. Declaró que así lo había hecho para acomodarse a las teorías de Galeno.

Así, Galeno demostró que las arterias contenían solo sangre como las venas, lo que fue un primer paso. Distinguió, además, los 2 tipos de sangre, en un segundo paso. Vesalio demostró que no existía una perforación del tabique interventricular, lo que fue un tercer paso. Un paso más y la circulación pulmonar sería descubierta.

Circulación pulmonar. Miguel de Servet (1511 – 1556) (Figura 4), es quien primero describe en el mundo occidental la circulación pulmonar, en un pasaje admirable. Servet sostiene en este que la comunicación, es decir, el paso de la sangre desde el ventrículo derecho al izquierdo, no ocurre como se cree, a través de la porción media de los ventrículos, sino que por una larga y maravillosa ruta la sangre es conducida a través de los pulmones, donde se agita y se prepara, donde se hace brillante y pasa desde la vena arterial a la arteria venosa: “*et á venā*

Figura 4:



Miguel de Servet. Descubridor de la Circulación Pulmonar o Circulación Menor.

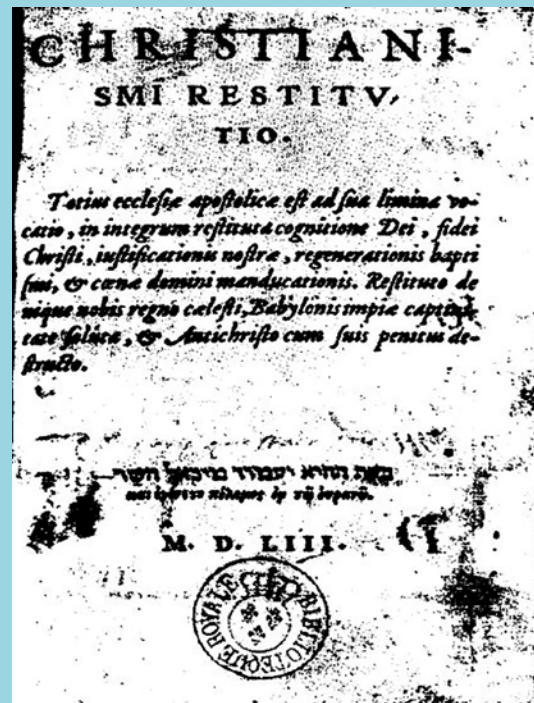
arteriosā in arteriam venosam transfunditur". Esta afirmación es una idea completamente nueva: se entiende aquí que la sangre pasa, en nuestros términos, desde la arteria pulmonar a las venas pulmonares; que la sangre que deja el ventrículo derecho a través de la arteria pulmonar retorna al ventrículo izquierdo a través de las venas pulmonares; que la sangre deja el corazón y retorna al corazón. Por consiguiente, de que hay un "circuito", una "circulación".

Resumiendo a Servet, este dedujo en forma sagaz, aguda y penetrante que:

- 1- En los pulmones se establece una conexión o unión de la arteria pulmonar con las venas pulmonares.
- 2- El gran calibre de la arteria pulmonar sería excesivo si esta tuviera como propósito solo la nutrición del pulmón.
- 3- El pulmón en el feto no se nutre por la sangre de la arteria pulmonar, puesto que en este el pulmón no transmite nada.
- 4- El cambio de color de la sangre ocurre en los pulmones y no en el corazón.
- 5- El cambio de color de la sangre es debido al aire.

Sorprendentemente, Servet publicó sus descubrimientos y deducciones en un libro titulado "**Christianismi Restitutio**" (Figura 5), "La Restitución de la Cristiandad", en 1553. Por este libro, Juan Calvino lo quemó en la hoguera en la plaza de Ginebra, junto con casi todos los ejemplares de su libro.

Figura 5:



Christianismi Restitutio. Libro de teología en el que Servet describe la Circulación Pulmonar.

¿Por qué un descubrimiento de pura y profunda fisiología se encuentra en un libro titulado "La Restitución de la Cristiandad"? Servet, además de médico, era teólogo, y como tal se ceñía simple y obstinadamente al sentido literal. Acusó a todos, y en especial a Calvino, de no comprender el sentido literal. Así, literalmente, las Escrituras dicen que el alma está en la sangre, que el alma es la sangre misma: *Anima est in sanguine; anima ipsa est sanguis*. Ya que el alma está en la sangre, piensa Servet, para saber cómo se forma el alma es necesario saber cómo se forma la sangre y para esto es necesario averiguar cómo se mueve, y es así cómo escribiendo sobre la restitución de la cristiandad llega a la formación del alma, y desde la formación del alma a la de la sangre, y desde allí a la circulación pulmonar.

Pero, en el mundo oriental, **Ibn Al-Nafis** (1213-1288), médico nacido en Damasco, pero que trabajó en El Cairo toda su vida, describió la circulación pulmonar 300 años antes que Servet, y, además, sostuvo antes que Vesalio



“que la sustancia del corazón es sólida, y no existe ni un pasaje visible ni uno invisible, que permita el paso de sangre de un ventrículo a otro”. Desafortunadamente, de Ibn Al-Nafis, solo supimos muchos años después y es muy poco probable que haya influido en Servet.

Realdo Columbus (1516-1559) describe la circulación pulmonar 6 años después de Servet. Es improbable que Columbus haya sido a su vez influido por Servet, entre otras razones, por la acción de Calvino, que eliminó a este y a gran parte de sus libros de teología revolucionaria. Columbus no solo “descubre” la circulación pulmonar, sino que la demuestra y la confirma, pero repitió con Galeno que las venas se originaban en el hígado y llevaban sangre a las extremidades. Independientemente de ambos, **Andrea Cesalpino** (1519-1603) describe también la circulación pulmonar e introduce por primera vez el término “CIRCULACIÓN”. Cesalpino también vislumbró la circulación mayor, ya que se dio cuenta, antes que Harvey, que las venas se distienden bajo una ligadura y no sobre ésta, pero siguió creyendo que el tabique interventricular estaba perforado. Finalmente, **Fabricius Ab Aquapendente** (1537-1619) descubre las válvulas de las venas, pero no fue capaz de ver su importancia, como lo haría su pupilo, Williams Harvey.

Así, cuándo **Williams Harvey** (1578-1657) aparece en escena, todo lo relativo a la circulación de la sangre de alguna manera se había descrito o sospechado, pero nada había sido establecido y el Corpus Galénico aún dominaba el pensamiento médico del barroco.

WILLIAM HARVEY (Figura 1) nació en Folkeston, Kent, bajo el reinado de la Reina Isabel, el 1 de abril de 1578. Fue el primogénito de una familia de 7 hombres y 2 mujeres, de buena posición socioeconómica y tuvo una educación privilegiada. Cuando tenía 10 años la ARMADA INVENCIBLE fue derrotada y ese mismo año se le envió al *King School*, en Canterbury. Como todos los de la época, estos eran internados muy duros, en los que solo sobrevivían los mejores. A los 16 años ingresó al *Conville and Cain College*, en Cambridge, graduándose a los 20 años de “Bachiller en Artes”, para luego irse a estudiar a Padua, en donde tuvo, entre otros profesores, a Fabricio Ab Acquapendente, recibiendo en 1602 el título de “Doctor en Medicina”, regresando ese mismo año a Inglaterra. Revalidó su título en Cambridge y se casó con la hija de Lancelof Browne, antiguo primer médico de la Reina Isabel. En 1607 fue nombrado “Fellow” del *Royal College of Physicians* y en 1609 médico del Hospital de San Bartolomé, cargo que mantuvo hasta 1643. En 1615 el *College* le encargó dictar las *Lumleian Lectures*, enun-

ciando al año siguiente, por primera vez, como señalábamos al comienzo, sus ideas acerca de la circulación de la sangre, que finalmente plasmó en 1628 en su libro **EXERCITATIO ANATOMICA DE MOTU CORDIS ET SANGUINIS IN ANIMALIBUS**, conocido como “De Motu Cordis” (sobre el movimiento del corazón).

De MOTU CORDIS (Figura 6), escrito en latín, está constituido por un total de 72 páginas de mala calidad y numerosos errores de imprenta, y fue impreso en Frankfurt por el impresor Wilhelm Fitzer, ya que la censura británica había prohibido su publicación en Inglaterra. Fue el resultado de a lo menos 12 años de pensamiento e investigación experimental, que Harvey comunicó paulatinamente al *Royal College*. Lo que más impresiona a sus lectores modernos es la marcha inexorable de su razonamiento, la simplicidad de sus conjeturas y su determinación para llevar todas estas implicaciones a una forma experimental reproducible. La obra tiene 3 partes: 2 dedicatorias, una a Carlos I y otra al Dr. Argent, presidente del *Royal College of Physicians*, el proemio y el cuerpo del libro, dividido en 17 capítulos.

Proemio: está destinado a rebatir las doctrinas clásicas. Primero, se rebate la doctrina de una identidad de función

Figura 6:



Figura 6. De Motu Cordis.



de la respiración y el pulso, como sostuvo Erasistrato, a saber, que en la diástole del pulso penetraba aire a las arterias y que la función de estas era la refrigeración. Segundo, se refuta la teoría de Galeno de que el pulso es una función activa de las arterias, ejercida por una “*Vis Pulsifica*”. Harvey concluye que el pulso arterial es expresión de un movimiento pasivo de las arterias de paredes elásticas. Tercero, hace ver la contradicción de la tesis de Galeno sobre la función de las venas pulmonares, en particular de que trasportaban aire al ventrículo izquierdo y vapores fuliginosos en sentido contrario. Cuarto, impugna la tesis galénica del paso de sangre del ventrículo izquierdo al derecho a través del tabique interventricular.

Capítulo I. En él se exponen los motivos que indujeron al autor a escribir la obra. Sus descubrimientos, señala, “agradarán más a algunos y a otros no; algunos lo reprocharán y lo calumniarán y le harán sentir el crimen de haberse apartado de los preceptos y opiniones de todos los anatomistas”.

Capítulos II al V. Están dedicados al estudio mediante la vivisección. Tuvo un golpe de genialidad al decidirse a examinar animales de sangre fría, en los que el corazón late más lento. Las conclusiones son: 1) El corazón debe ser considerado un músculo. 2) El movimiento de mayor actividad es la sístole y no la diástole, como se creía. 3) Las aurículas se contraen juntas y primero que los ventrículos. 4) La contracción de los ventrículos es simultánea. 5) La aurícula derecha es la última que deja de latir.

Capítulos VI y VII. Dedicados al estudio de las vías por las que la sangre pasa de las cavas a las arterias, o, del ventrículo derecho al izquierdo. En el feto humano describe la función del *Ductus Arteriosus* (primero visto por Falopio) y del Foramen Oval (primero observado por Vesalio). Dedujo que el paso de la sangre de derecha a izquierda se hacía a través de los pulmones, ya que el tabique interventricular era macizo.

Capítulos VIII al XIII. Es la parte medular de la obra. En el capítulo VIII se anuncia la hipótesis de que el movimiento de la sangre es circular. Dice al comienzo: “... es hasta tal punto nuevo e inaudito lo que voy a afirmar, que no solo temo el mal que me pueda venir de la envidia de alguno, sino de granjearme la hostilidad de todos los hombres: tanta fuerza tiene en todos, como una segunda naturaleza, la costumbre o la doctrina de la que una vez se impregnó la mente... de cualquier modo que sea, *Alea*

Iacta Est...”. Luego se formulan y demuestran 3 tesis, de cada una de las cuales se deduce el movimiento circular de la sangre. Primera tesis: La cantidad de sangre que pasa de las venas cavas al corazón y a las arterias es muy superior a la cantidad de alimento ingerido. Demuestra: Si la sangre se estuviera constantemente formando en el hígado, como sostiene Galeno, a partir de los alimentos, en un día la masa expulsada sería de 500 kilos. Segunda tesis: A las extremidades la sangre llega por las arterias y en cantidad muy superior a lo que podría ser suministrada por la masa de alimentos ingeridos. Demuestra: El sentido del flujo en las arterias se demuestra mediante ligaduras y variación consecutiva de la intensidad del pulso. Tercera tesis: Por las venas fluye sangre continuamente desde la periferia hacia el corazón. Demuestra: Introducción de estilete y ligadura mediana.

Capítulo XIV. Conclusión de la demostración de la Circulación de la Sangre. “...como ha quedado demostrado, tanto racional como experimentalmente, que la sangre atraviesa los pulmones y el corazón merced a la pulsación de los ventrículos, siendo impelida y lanzada a todo el cuerpo; que allí se introduce en las venas y porosidades de la carne, y a través de las mismas venas vuelve de toda la periferia al centro, pasando de las pequeñas a las mayores, y de estas a la vena cava, hasta llegar por fin a la aurícula del corazón, y en cantidad tan grande, tanto con flujo y reflujo del centro por las arterias a la periferia, y de esta por las venas a aquel, que no puede ser suministrada por los alimentos recibidos, y en una abundancia mucho mayor sin duda de la que sería suficiente para la nutrición, es necesario concluir que la sangre describe en los animales un movimiento circular, y que está en perpetuo movimiento, consistiendo en esto la acción o función del corazón, que la lleva a cabo mediante su pulsación, y siendo esta función causa única del movimiento y latido del corazón.”

Capítulos XV al XVII. Se exponen otros argumentos en favor del movimiento circular de la sangre, entre ellos, se aduce la explicación de ciertos fenómenos patológicos, como la rápida propagación del “contagio” dentro del organismo.

Aunque tuvo enconados detractores, destacando entre estos Jean Riolan, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Paris, Harvey vivió lo suficiente para ver la total aceptación de su revolucionario descubrimiento,



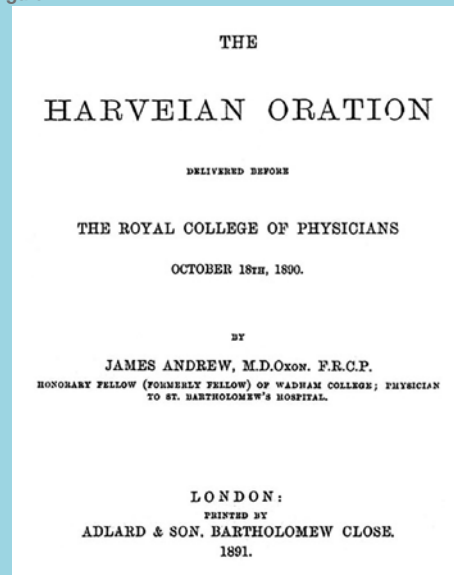
que cambió para siempre la fisiología. Si bien lo vislumbró, la confirmación del paso de la sangre de las arterias a las venas solo se confirmó 4 años después de su muerte, por **MARCELLO MALPIGHI**, quien nació en 1628, el mismo año en que se publicó *De Motu Cordis*. Este, en 1661 comunicó en las *Philosophical Transactions*, su doble descubrimiento: La estructura alveolar del pulmón y los capilares pulmonares, llenando la única laguna dejada por Harvey.

La vida de Harvey estuvo marcada por su amistad de toda una vida con el rey Carlos I, hasta la decapitación de este en 1649, quien lo nombró "*Physician in Ordinary*". Cuando estalló la guerra civil, Harvey acompañó al Rey a Oxford, en donde se retiró a la universidad, reiniciando su investigación en ciencias naturales y embriología, las que culminaron con la publicación, en 1651, de su segunda gran obra: **EXERCITATIO DE GENERATIONE ANIMALUS**, que se convirtió en la obra de embriología más importante hasta entonces.

En 1654, en un discurso con un fondo de tristeza, y que tuvo la gracia que distinguió a todos y cada uno de sus encuentros con el mundo, Harvey rechazó su elección como presidente de su muy querido *Royal College of Physicians*. En 1656 presentó su dimisión como conferencista de la institución de Lord Lumley, y, siguiendo la tradición filantrópica de este, hizo una donación al *College* para fundar la *Harveian Oration* (Figura 7), consistente en una cena y conferencia anual. Ambas, la

lumleian Lecture y la *Harveian Oration*, se mantienen, en la más fina tradición inglesa, hasta el día de hoy. Harvey murió el 3 de junio de 1657, de una apoplejía, meses antes de cumplir 80 años. No tuvo hijos. Su cuerpo fue encerrado en una caja de plomo y depositado en una capilla en Hampstead, en donde permaneció por 226 años. En 1883 su cuerpo fue trasladado a una tumba en la iglesia de St. Andrew, de la misma Hampstead, el día de San Lucas.

Figura 7:



Invitación a la *Harveian Oration*, de 1891, consistente en una conferencia y un banquete, financiados por una donación de William Harvey al *Royal College of Physicians*.

Referencias

1. FLOURENCE P. Discovery of the Circulation of the Blood. Rickey, Mallory & Company. Cincinnati, 1859.
2. PETO J. The Heart. Yale University Press Publications. press@yale.edu, 2007.
3. CHUAQUI B. Breve Historia de la Medicina. C.I.P. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile, 2001.
4. SILVERMAN ME. Motu Cordis: The Lumleian Lecture of 1616. An imagined playlet concerning the discovery of the circulation of the blood by William Harvey. J R Soc Med 2007; 100:199-204.
5. HELLMAN H. Great Feuds in Medicine. John Wiley & Sons, Inc. USA and Canada, 2001.



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

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

Tablas y Figuras

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

Casos Clínicos

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

Cartas al Editor y otros

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

Guía de exigencia para los manuscritos y responsabilidad de autoría

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



Guía de exigencias para los manuscritos

(Extractadas de las "instrucciones a los autores")

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

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

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax _____ Correo electrónico _____

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



Identificación de la responsabilidad de autoría

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

TITULO DEL 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.

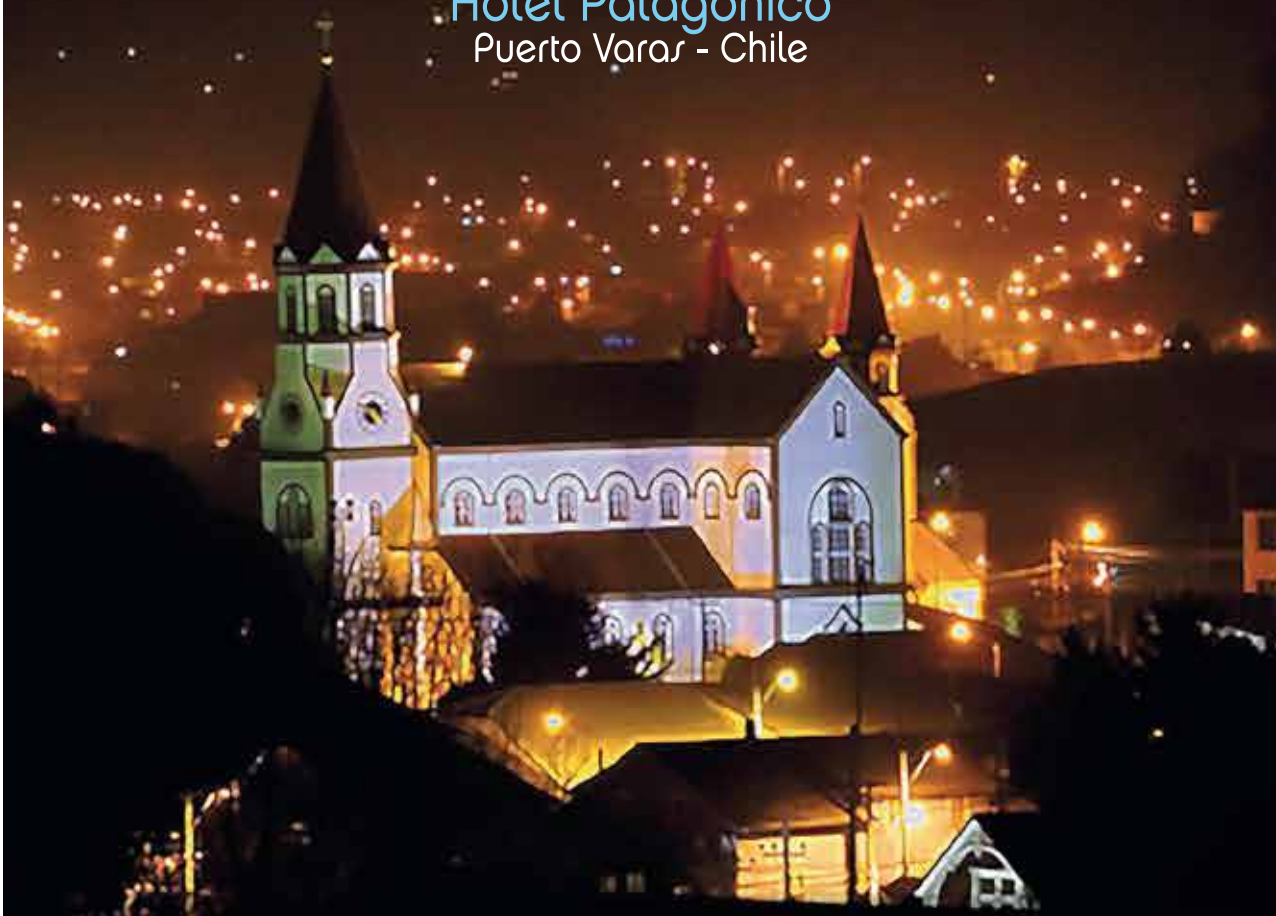


Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular

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. Robert Bonow, USA
Dr. Robert Bourge, USA
Dr. Josep Brugada, España
Dr. Ignacio Fernández, España
Dr. Frank Flashkamps, Alemania
Dr. Andrés Iñiguez, España
Dr. Richard Isnard, Francia
Dr. Mike Landzberg, USA

Dr. Pascal Leprince, Francia
Dr. Samia Mora, USA
Dr. Pedro del Nido, USA
Dr. Leonardo Rodríguez, USA
Dr. Jack Rychik, USA
Dr. Conrad Simpfendorfer, USA
Dr. Peter Sinnaeve, Bélgica
Dr. Carlos Timaran, USA
Dr. Marc Gillinow, 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



Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular

LIII° CONGRESO CHILENO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

XXII JORNADA SOLACI



30 de noviembre al 03 de diciembre 2016

Hotel Patagónico
Puerto Varas - Chile

