



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Martínez G, et al. Acceso radial derecho vs izquierdo en coronariografía.
- Santibáñez C, et al. Disfunción eréctil en pacientes referidos a rehabilitación cardíaca

Experiencia Clínica

- Álvarez P, et al. Aneurismas y divertículos cardíacos congénitos

Artículo de Revisión

- Ramírez-Sagredo A, et al. Autofagia en el sistema cardiovascular

Artículo Especial

- Gómez JM, et al. Costo efectividad de la Rehabilitación post infarto del miocardio

Caso Clínico

- González N, et al. Aneurisma del seno de valsalva
- Vega J, et al. Pericarditis constrictiva: un desafío diagnóstico
- Labbé J, et al. Traslado aéreo de paciente conectado a ECMO

Editorial

- Díaz R. Transporte en ECMO

Documento

- Vejar M, et al. Adherencia farmacológica y prevención secundaria cardiovascular

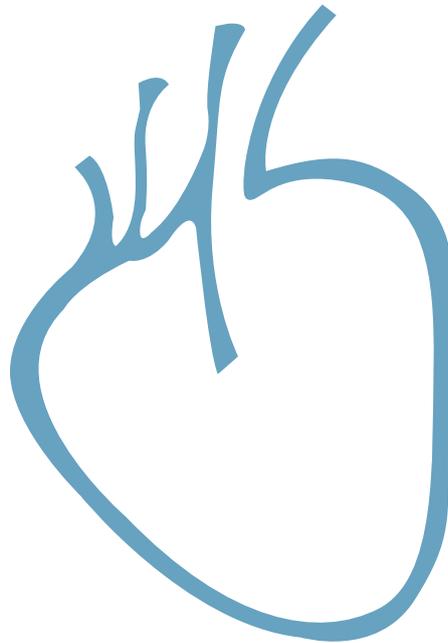
Obituario

- Zalaquett R. In Memoriam Denton A. Cooley, MD

Carta al Editor

- Gabrielli L, et al. Entrenar para una mejor salud

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 Bugueño

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 Dussallant

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 Lanas, Universidad de La Frontera.

Dr. Sergio Lavandero, Universidad de Chile.

Dr. Gabriel Maluenda, Clínica Alemana.

Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dra. Lucía Teresa Massardo, Universidad de Chile.

Dra. Carolina Nazzari, Universidad de Chile.

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

Dr. Oneglio Pedemonte, Hospital Gustavo Fricke.

Dr. Juan Carlos Prieto, Universidad de Chile.

Dr. Attilio Rigotti, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. José Roberto Sánchez, Hospital Guillermo Grant Benavente.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Josep Brugada, Universidad de Barcelona, España.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Revista Chilena de Cardiología, fundada originalmente como Boletín de Cardiología por el Dr. Alexis Lama Toro, publica trabajos originales y artículos de revisión sobre temas de interés cardiológico, cardioquirúrgico y vascular. Los trabajos deben enviarse solamente por vía electrónica a revista.cardiologia@sochicar.cl, respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos serán sometidos a arbitraje de expertos previamente a su publicación. La revista se reserva el derecho de rechazar o hacer correcciones de forma a los textos enviados. Esta revista puede leerse también en formato digital ingresando a www.sochicar.cl y www.scielo.cl.
Producción Gráfica: taller700 / patriciouribeb@taller700.cl / Impresión: A Impresores.



Índice

Investigación Clínica

- **Acceso radial derecho versus izquierdo para cateterismo coronario en pacientes mayores de 70 años** 209

Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Alejandro Martínez, Dante Lindefjeld, Osvaldo Pérez, Úrsula Valdivia, Catherine Unzueta, Edith Valenzuela.

- **Prevalencia de disfunción eréctil y factores asociados en pacientes con indicación de rehabilitación cardíaca** 216

Claudio Santibañez, Claudia Anchique, Artur Herdy, Cecilia Zeballos, Graciela González, Rosalía Fernández, Ma. Virginia Araya, Paula Soto.

Experiencia Clínica

- **Aneurismas y divertículos cardíacos congénitos: reporte de una serie pediátrica** 222

Patricia Álvarez, Patricia Aroca, Valeria Acevedo, Patricia Ríos, Rosa Arellano.

Artículo de Revisión

- **Autofagia en el sistema cardiovascular: pasado, presente y futuro** 228

Andrea Ramírez-Sagredo, Larissa Aleman, Mónica Villa, Myra Chávez, Lorena García, Sergio Lavandero.

Artículo Especial

- **Costo efectividad de un programa de rehabilitación cardiovascular para personas post infarto agudo al miocardio: un análisis teórico** 242

José Miguel Gómez, Jame Rebolledo, Paulina López, y Marcelo Cano.



Caso Clínico

- ***Aneurisma del seno de valsalva: presentación de tres casos*** 249
Nicolás González, Emilia Schlack, Pablo Flores, Carlos Astudillo.

- ***Pericarditis constrictiva, siempre un desafío diagnóstico*** 255
Julián Vega, René Hameau, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Rodrigo Saavedra, Paul McNab, Ricardo Zalaquett.

- ***Traslado aéreo de un paciente con insuficiencia cardíaca conectado a ECMO*** 260
Javier Labbé, Nicolás Drolett, Manuel Quiroz, Camila Vallejo, Oneglio Pedemonte.

Editorial

- ***Transporte aéreo de paciente crítico en ECMO*** 267
Rodrigo Díaz.

Documento

- ***Adherencia farmacológica y prevención secundaria cardiovascular: una de las principales barreras en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica. Posición del Departamento de Prevención Cardiovascular de SOCHICAR en el uso de la polipíldora en prevención secundaria*** 270
Margarita Vejar, Alejandro Abufhele, Paola Varleta, María Virginia Araya, Edgardo Escobar, Mauricio Fernández, Carlos Akel, Alejandro Dapelo, y Mónica Acevedo.

Obituario

- ***In Memoriam Denton A. Cooley, MD (1920 – 2016)*** 283
Ricardo Zalaquett.

Carta al Editor

- ***Entrenar más para una mejor salud: ¿Hasta cuánto puedo correr?*** 285
Luigi Gabrielli, Pablo Castro, Fernando Yañez.

Fe de Erratas

288



Summary

Clinical Research

- **Right versus Left radial artery access for coronary angiography in elderly** 209
Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Alejandro Martínez, Dante Lindefjeld, Osvaldo Pérez, Úrsula Valdivia, Catherine Unzueta, Edith Valenzuela.
- **Erectile dysfunction in patients referred for cardiac rehabilitation: prevalence and associated factors.** 216
Claudio Santibañez, Claudia Anchique, Artur Herdy, Cecilia Zeballos, Graciela González, Rosalía Fernández, Ma. Virginia Araya, Paula Soto.

Clinical Experience

- **Congenital Cardiac Aneurysms and Diverticula: a Pediatric series.** 222
Patricia Álvarez, Patricia Aroca, Valeria Acevedo, Patricia Ríos, Rosa Arellano.

Review Article

- **Cardiovascular autophagy: past, present and future** 228
Andrea Ramírez-Sagredo, Larissa Aleman, Mónica Villa, Myra N Chávez, Lorena García, Sergio Lavandero.

Special Article

- **Cardiovascular rehabilitation program in post myocardial infarction: a theoretical analysis of cost effectiveness** 242
José Miguel Gómez L, James Rebolledo S, Paulina López Montecinos, Marcelo Cano C.

Clinical Case

- **Aneurysm of Sinus of Valsalva: report of 3 cases and review** 249
Nicolás González, Emilia Schlack, Pablo Flores, Carlos Astudillo.
- **Constrictive pericarditis. Always a diagnostic challenge** 255
Julián Vega, René Hameau, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Rodrigo Saavedra, Paul McNab, Ricardo Zalaquett.
- **Air transfer of a heart failure patient on ECMO.** 260
Javier Labbé, Nicolás Drolett, Manuel Quiroz, Camila Vallejo, Oneglio Pedemonte.



Editorial

- *Air transfer of critical patients on ECMO* 267
Rodrigo Díaz.

Documents

- *Adherence to pharmacologic treatment in secondary prevention of cardiovascular disease* 270
Margarita Vejar, Alejandro Abufhele, Paola Varleta, María Virginia Araya, Edgardo Escobar, Mauricio Fernández, Carlos Akel, Alejandro Dapelo, y Mónica Acevedo.

Obituary

- *In Memoriam DENTON A. COOLEY, MD (1920 – 2016)* 283
Ricardo Zalaquett.

Letter to Editor

- *Training for a better health: how much to run?* 285
Luigi Gabrielli, Pablo Castro, Fernando Yáñez.

Errates

288



La Revista Chilena de Cardiología agradece a los siguientes doctores por su colaboración como REVISORES de los trabajos enviados durante el 2016, para ser considerados para publicación en las distintas ediciones del año.

RODRIGO HERNÁNDEZ
PATRICIO VENEGAS
JUAN CARLOS VENEGAS
FRANCISCO ALBORNOZ
MARÍA PAZ OCARANZA
ALECK STOCKINS
ALEJANDRO MARTINEZ
MÓNICA ACEVEDO
JUAN CARLOS BAHAMONDES
CARLOS CALVO
HELMUTH GOECKE
ALVARO SALDAÑA
EDGARDO ESCOBAR
BENJAMIN STOCKINS
GONZALO URCELAY
RODRIGO DÍAZ

PABLO CASTRO
JOSÉ LUIS VUKASOVIC
BERNARDITA GARAYAR
JORGE JALIL
LUIGI GABRIELLI
GASTÓN DUSSAILLANT
CAROLINA NAZZAL
RICARDO BAEZA
ENRIQUE SEGUEL
GONZALO MARTÍNEZ
MARIO CHIONG
DANTE LINDEFJELD
DOUGLAS GREIG
GABRIEL MALUENDA
MÓNICA HINRICHSEN
TOMÁS ROMERO



Acceso radial derecho versus izquierdo para cateterismo coronario en pacientes mayores de 70 años.

Gonzalo Martínez^{1, 2}, Martín Valdebenito¹, Manuel Méndez^{1, 2}, Alejandro Martínez¹, Dante Lindefeld^{2, 3}, Osvaldo Pérez^{1, 2}, Úrsula Valdivia¹, Catherine Unzueta¹, Edith Valenzuela.¹

1 Centro de Terapia Endovascular, División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2 Laboratorio de Hemodinamia, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sótero del Río.

3 Clínica Universidad de Los Andes.

Recibido el 18 de noviembre de 2016 / Aceptado el 23 de diciembre de 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 209-215

Introducción: El acceso radial izquierdo (ARI) puede ser una alternativa para la realización de cateterismos coronarios, especialmente en pacientes añosos, donde modificaciones anatómicas pueden dificultar el procedimiento por acceso radial derecho (ARD).

Objetivo: Determinar si el uso del ARI en pacientes mayores de 70 años disminuye el tiempo de fluoroscopia y la dosis de radiación durante una coronariografía realizada por operadores entrenados.

Métodos: De forma prospectiva se evaluaron pacientes mayores de 70 años sometidos a cateterismo coronario por vía radial por operadores experimentados (>200 procedimientos por vía radial/año), utilizando la misma técnica. El acceso derecho o izquierdo fue asignado de forma aleatoria y se registraron los tiempos de procedimiento, la exposición a radiación, insumos utilizados y apreciación de dificultad del operador.

Resultados: Se incluyeron 102 pacientes (ARD 52 / ARI 50). Ambos accesos fueron comparables en los tiempos utilizados para realizar el procedimiento (ARD

782 vs ARI 695 segundos, $p=0,06$), aunque hubo un significativo menor tiempo utilizado para canular la arteria coronaria derecha en aquellos pacientes que se accedieron por ARI (206 vs 169 segundos; $p=0,01$). No hubo diferencias en la radiación producida por el examen entre ambos grupos (PDA ARD 56,7 vs ARI 59,3 Gy/cm², $p=0,09$), ni en la cantidad de medio de contraste utilizado (ARD 106,33 (31,04) vs ARI 108,13 (30,23), $p=0,24$). Se encontró una mayor frecuencia de tortuosidad (25% vs 6%, $p<0,01$) y de dificultad del procedimiento (58% vs 28%, $p<0,01$) en el grupo de ARD, principalmente debido al uso de una guía adicional (33% vs 4%, $p<0,01$).

Conclusión: Tanto el acceso radial derecho como el izquierdo son alternativas factibles para la realización de una coronariografía en pacientes de edad avanzada, no existiendo diferencias entre éstos en el tiempo total del procedimiento. Sin embargo, el ARD en pacientes añosos se asocia más frecuentemente con dificultades a nivel braquiocefálico y mayor uso de guías adicionales para sortear estos desafíos.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez Rodríguez
División de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
gjmartin@uc.cl



Right versus Left radial artery access for coronary angiography in elderly

Background: Left radial access (LRA) for coronary angiography is an alternative to right radial access (RRA), especially in elderly patients in whom anatomic features may complicate the latter approach.

Aim: To determine whether LRA in patients 70 years or older involves a decreased fluoroscopy time and radiation doses in coronary angiography performed by experienced operators.

Method: Patients 70 years or older were randomly assigned to undergo coronary angiography through de RRA (n=52) or LRA (n=50). The procedure was performed by experienced operators (>200 radial access coronary angiographies, yearly). Duration of the procedure, exposure to radiation, materials used and subjective evaluation of the difficulty in performing the angiography were assessed.

Results: Mean procedure duration was similar between accesses (RRA = 782 vs LRA = 695 seconds (p=0.06)). The time to access the right coronary ar-

tery was significantly greater for de RRA compared to the LRA (206 vs 169 seconds, respectively, p=0.01). There was no difference in radiation dose (PDA) between groups (RRA = 106.3 ± 31.4 vs LRA = 108.1 ± 30.2 Gy/cm², p=0.24), nor in the amount of contrast (ARD 106,33 (31,04) vs ARI 108,13 (30,23), p=0,24). Tortuosity (25% vs 6%, p <0,01) and subjective evaluation of procedure difficulties (58% vs 28%, p <0,01) were higher in RRA compared to LRA. An additional guide was needed with RRA compared to LRA (33% were higher in RRA compared to LRA, an additional guide was used in RRA 33% than in LRA (33% vs 4%, p< 0,01).

Conclusion: RRA may be used in elderly patients within the same procedure duration compared to LRA. However, RRA is more frequently associated to the presence of tortuosity at the brachio-cephalic site, leading to greater use of additional wire.

Keywords: Coronary angiography; radial artery access; radiation.



Introducción

La vía radial es considerada en la actualidad como el acceso de elección para la realización de cateterismos coronarios, dado que se asocia a una menor frecuencia de complicaciones, en particular vasculares, junto a una tasa de éxito similar y una recuperación más rápida^{1,2}. En comparación al acceso femoral, el acceso radial en angioplastias coronarias se ha asociado a una reducción del riesgo relativo de mortalidad de 29%, de acuerdo a un meta análisis que incluyó 22.834 pacientes².

La edad avanzada constituye uno de los principales predictores de fracaso en el acceso por vía radial³. Varios factores, incluyendo enfermedad vascular avanzada, sumada a una tortuosidad aumentada de los vasos, dilatación de la raíz aórtica y aterosclerosis difusa podrían explicar esta asociación³. La tortuosidad de la arteria subclavia es usualmente más acentuada en el lado derecho, debido a la anatomía diferencial determinada por la llegada conjunta de la carótida derecha y la subclavia, formando el tronco braquiocéfálico. Se cree que esta tortuosidad constituye por sí misma un predictor de falla del acceso radial, ya que puede interferir con la manipulación de los catéteres^{4,5}.

El acceso radial izquierdo (ARI) ha sido propuesto como una alternativa al acceso radial derecho (ARD) para facilitar la manipulación de catéteres y de esta manera reducir los tiempos de procedimiento y fluoroscopia. Sin embargo, estudios aleatorizados previos no han mostrado una reducción en los tiempos de procedimiento al comparar ambas vías de acceso⁵⁻⁷. En el estudio TALENT⁵ se reportó una ligera reducción en tiempos de fluoroscopia con el ARI, limitado a pacientes de edad avanzada y a operadores en fases de formación.

El presente estudio busca determinar si el uso del ARI en pacientes mayores de 70 años disminuye el tiempo de fluoroscopia y la dosis de radiación durante una coronariografía realizada por operadores entrenados.

Pacientes y Métodos

Diseño del Estudio:

Se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado en el cual se enrolaron pacientes de 70 o más años de edad sometidos a una coronariografía diagnóstica en el Laboratorio de Hemodinamia del Hospital Dr. Sótero del Río y en el Centro de Terapia Endovascular de la Pontificia Universidad Católica de Chile durante el año 2012. El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada institución y los pacientes firmaron de forma voluntaria un

consentimiento informado previo a ser incluidos en el estudio.

Pacientes:

Se incluyeron pacientes de 70 o más años que ingresaron a alguno de estos centros para la realización de una coronariografía. Fueron excluidos aquellos pacientes que se presentaron con un infarto agudo al miocardio con supradesnivel del ST o con inestabilidad hemodinámica; que tenían antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica previa y que, por lo tanto, requerían un estudio de puentes coronarios; y aquellos en quienes alguna de las arterias radiales fue considerada inadecuada para el procedimiento a criterio del operador (por Ej., test de Allen alterado o múltiples procedimientos previos). También se excluyó a aquellos pacientes en que, debido a estudios previos, se supiera de antemano que habría una dificultad para la realización de la coronariografía.

Procedimiento:

Todas las coronariografías por vía radial fueron realizadas por operadores entrenados, con al menos 200 procedimientos transradiales en los últimos 12 meses. La evaluación del pulso radial fue realizada antes de la asignación a cada grupo. Una vez firmado el consentimiento informado, la asignación del lado derecho o izquierdo fue determinada por un método de aleatorización computacional simple, manejado por el tecnólogo médico de la sala.

Todos los procedimientos fueron realizados con la misma técnica y el mismo material básico. El acceso fue obtenido usando la técnica de Seldinger, mediante un introductor 6 French (Terumo®). Posterior a la inserción de la vaina, se administró 5000 U de heparina no fraccionada y 2.5 mg de verapamilo intra-arterial. Todos los procedimientos fueron iniciados con una guía metálica con punta J 0,035"; el uso de guía hidrofílica fue dejado a discreción del operador en caso de necesidad. La inyección de las arterias coronarias fue realizada con catéteres tipo Judkins 5 French, curva 3,5 izquierdo y 4,0 derecho, comenzando por la arteria coronaria derecha. Se realizaron un mínimo de 2 proyecciones ortogonales para la coronaria derecha y 4 para la coronaria izquierda. En caso de requerir proyecciones adicionales y/o ventriculografía, esto fue autorizado, registrando el número total de proyecciones realizadas. Se permitió usar diferentes catéteres en caso de imposibilidad de canular los ostium coronarios, a criterio del operador.

Se registraron las características clínicas y del procedimiento, el tiempo de fluoroscopia y la dosis de ra-



diación. Adicionalmente, se registró la apreciación del operador respecto a la dificultad en la realización del examen.

Definiciones:

1. Tiempo del Procedimiento: Fue medido en segundos, comenzando a contar del primer intento de acceso radial con la aguja de punción. Se dividió en 4 etapas.

Tiempo de punción: Tiempo desde primer intento de punción radial hasta la introducción de la vaina.

Tiempo de canulación de la coronaria derecha: Desde la introducción de la vaina radial hasta la primera proyección grabada de la arteria coronaria derecha.

Tiempo de coronariografía: Desde la introducción de la vaina radial hasta la última proyección grabada (coronaria izquierda o ventriculografía).

Tiempo total de procedimiento (desde punción radial hasta la última inyección de la coronaria izquierda o la ventriculografía cuando esta fue realizada).

2. Tiempo de fluoroscopia: Tiempo total, según lo registrado en el software del equipo, que fue utilizado para la realización de la coronariografía.

3. Dosis de radiación: Medida como producto dosis área (PDA), en mGy/cm², según lo informado por el equipo.

4. Dificultad del procedimiento: Definido como cualquier guía o catéter extra usado para lograr llegar a la raíz aórtica o para canular los ostium coronarios, respectivamente, o dificultad en obtener el acceso radial.

5. Tortuosidad de la arteria subclavia: Fue reportada por el operador. Una angiografía de la arteria subclavia fue permitida pero no sistemáticamente usada.

6. Uso de material adicional: Se consideró todo material utilizado fuera del material básico para realizar una coronariografía, que incluyó el introductor, guía metálica larga con punta J y catéteres Judkins (con o sin catéter pigtail).

Cabe destacar que todas estas mediciones se limitaron al procedimiento diagnóstico. En aquellos pacientes que progresaron a angioplastia coronaria, los tiempos de procedimiento, fluoroscopia, uso de material, etc., no fueron considerados.

Análisis Estadístico:

Las características clínicas y del procedimiento fueron descritas como promedio +/- desviación estándar para variables continuas y como frecuencias para las variables categóricas. Para la comparación de variables y análisis respectivos se empleó prueba T-Student para las variables cuantitativas y

test de Fisher para las variables categóricas. Se consideró significativo un valor de p menor a 0,05. Considerando datos previos⁵, se estimó una reducción en el tiempo total de fluoroscopia de 60 segundos, con una desviación estándar anticipada de 120 segundos, un error alfa de 0,05 y un poder de 70% con la utilización del acceso radial izquierdo. De este modo, el número mínimo de pacientes a evaluar fue de 96. El análisis estadístico fue realizado usando el programa estadístico SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Se reclutaron 52 pacientes en el grupo de ARD y 50 pacientes en el grupo de ARI. La Tabla 1 muestra las características basales de ambos grupos. Los pacientes fueron comparables en cuanto a sus características demográficas y su constitución física. En cuanto a la indicación de la coronariografía, en el grupo ARI hubo una incidencia mayor de estudios por enfermedad valvular (8% vs 22%; p= 0.04), habiendo un mayor porcentaje de valvulopatía aórtica (16% vs 8%) en este grupo. El número de proyecciones adquiridas fueron similares entre ambos grupos y en 2/3 de los pacientes se realizó una ventriculografía izquierda, similar para ambos grupos.

Tabla 1. Características basales

	Derecha (N=52)	Izquierda (N=50)	p
Edad (años)	76,7 ± 5,0	76,9 ± 4,2	0,98
Mujeres %	58	46	0,31
Talla (cm)	159,3 ± 10,1	160,3 ± 10,2	0,84
Peso (kg)	67,8 ± 14,4	66,4 ± 11,9	0,57
Hipertensión arterial %	71	70	0,89
Dislipidemia %	33	20	0,27
Diabetes mellitus %	21	38	0,21
Tabaquismo activo %	12	6	0,09
Enfermedad vascular periférica %	2	2	0,99
Diagnóstico %			
SCA	38	36	0,4
Angina Crónica	37	22	0,1
Enfermedad Valvular	8 (8 Ao)	22 (16 Ao)	0,04
Otros	17	20	0,4
Número de Proyecciones	8 ± 1,3	7,6 ± 1,6	0,32
Ventriculografía Izquierda (%)	65	64	0,79

SCA = Síndrome Coronario Agudo; Ao = Valvulopatía aórtica.

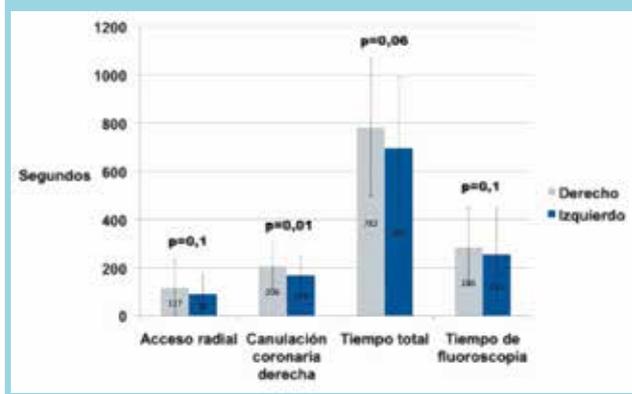
Tiempos del procedimiento, radiación y uso de contraste:

El tiempo total del procedimiento no fue estadísticamente



diferente entre los grupos, sin embargo, hubo una tendencia a un menor tiempo en el acceso izquierdo (ARD vs ARI, 782 vs 695 segundos, respectivamente; $p=0,06$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo empleado en obtener el acceso radial, ni en el tiempo total de fluoroscopia (ARD vs ARI, 286 vs 256 segundos, respectivamente; $p=0,01$). Sin embargo, hubo un significativo menor tiempo utilizado para canular la arteria coronaria derecha en aquellos pacientes que se accedieron por la arteria radial izquierda (206 vs 169 segundos; $p=0,01$) (Figura 1). No hubo diferencias en la radiación producida en el estudio entre ambos grupos (PDA ARD 56,7 (23,2) vs ARI 59,3 (38,1) Gy/cm², $p=0,09$), ni en la cantidad de medio de contraste utilizado (ARD 106,33 (31,04) vs ARI 108,13 (30,23), $p=0,24$).

Figura 1. Tiempos del Procedimiento



Dificultad en realización de coronariografía:

Se encontró una mayor frecuencia de tortuosidad (25% vs 6%, $p < 0,01$) y de dificultad del procedimiento (58% vs 28%, $p < 0,01$) en el grupo de ARD, principalmente debido al uso de una guía extra (33% vs 4%, $p < 0,01$) (Tabla 2). Sólo se registró un fracaso en el acceso radial en el grupo ARD, cambiándose a la radial izquierda, por imposibilidad de superar un loop a nivel de la fosa cubital.

Discusión

La selección de un acceso radial derecho o izquierdo constituye un tema de debate. Reportes previos sugieren que no existe una diferencia significativa entre el acceso radial derecho y el izquierdo^{6,7}. El estudio TALENT⁵, el cual incluyó 1.467 pacientes, mostró que el ARI fue asociado a un menor tiempo de fluoroscopia y PDA, debido a diferencias producidas por aquellos pacientes mayores de 70 años y por operadores en vías de formación. Sin embargo, la tasa de éxito para ambos accesos fue similar. Elmahdy y cols publicaron recientemente un estudio de 400 pacientes sometidos a angioplastia primaria donde compararon el ARD e izquierdo, observando que son igualmente efectivos y seguros, con un tiempo aguja-balón similar⁸. Un meta-análisis reciente, en donde se incluyeron 6.450 pacientes, mostró que el ARD se asocia a un mayor tiempo de fluoroscopia y contraste, sin haber diferencias en cuanto a complicaciones del acceso y la tasa de accidentes cerebrovasculares⁹.

En nuestro estudio encontramos que se invierte un menor tiempo en canular la arteria coronaria derecha cuando se accede desde el lado izquierdo. De igual modo, se observó una tendencia a un mayor tiempo total del procedimiento en el grupo ARD.

Esto se asoció, a su vez, a una mayor tortuosidad (particularmente a nivel del tronco braquiocefálico) y a un mayor uso de guías adicionales (hidrofílicas, tipo Benson o de alto soporte) para poder acceder a la raíz aórtica.

Esto puede ser explicado por la mayor tortuosidad encontrada en el acceso derecho, como también por la similitud del acceso radial izquierdo con la curva y manipulación de los catéteres lograda con el acceso femoral, sugiriendo en parte que el ARI podría ser más sencillo que el ARD. No observamos diferencias en el tiempo de fluoroscopia ni en el PDA, lo que pudiera estar explicado, en parte, por la experiencia de los operadores con esta técnica. Es importante considerar que la tortuosidad de la arteria subclavia ha sido reportada como uno de los principales predictores de falla transradial³ y varias publicaciones han mostrado una incidencia mayor de tortuosidad de la arteria subclavia derecha, especialmente en los pacientes ancianos^{5,7,10}, lo cual también se vio reflejado en nuestro estudio (Figura 2). Cabe destacar, sin embargo, que salvo en 1 procedimiento, todos los exámenes realizados desde el lado derecho fueron exitosos, remarcando que cuando es realizado por operadores con experiencia en la técnica se logra sortear con éxito las dificultades adicionales dadas por el ARD, sólo a costa de un uso mayor de material y un tiempo de examen no significativamente mayor.

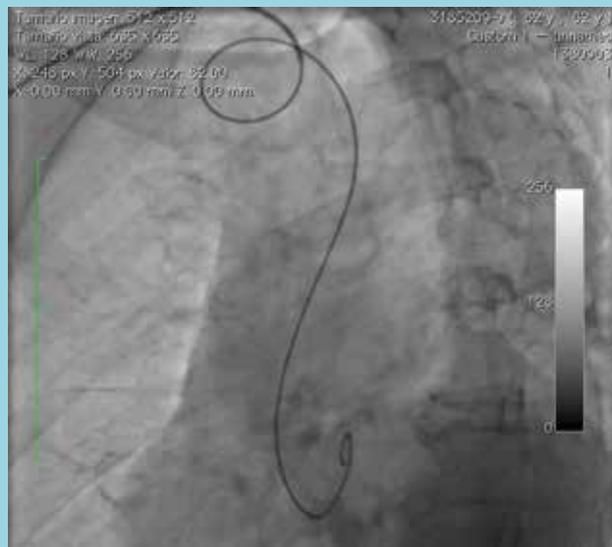
Existen una serie de factores que podrían influenciar a los

Tabla 2. Dificultad del procedimiento

	Derecha (N=52)	Izquierda (N=50)	p
Dificultad del Procedimiento (%)	58	28	< 0,01
Guía extra	33	4	< 0,01
Catéter extra	15	14	0,88
Acceso Radial	10	10	1
Tortuosidad (%)	25	6	< 0,01



Figura 2. Tortuosidad del tronco braquiocefálico. Imagen fluoroscópica que muestra el curso de una guía 0,035" a través de un loop en la arteria subclavia derecha.



operadores a elegir un acceso derecho o izquierdo. Primero, la posición tomada durante el procedimiento, dado que la carga lumbar es más forzada en el acceso izquierdo, especialmente en pacientes obesos y operadores de baja estatura. Segundo, con el ARI algunas proyecciones angiográficas como la oblicua izquierda caudal (“araña”) o vistas laterales pueden no ser bien realizadas debido a la interferencia del brazo. Tercero, aunque el acceso radial es asociado con un número muy bajo de eventos adversos serios, en pacientes que realizan actividades manuales altamente demandantes podría preferirse el acceso en el lado no dominante. Cuarto, se han descrito condiciones en las cuales el ARD puede ser más demandante: en un estudio reciente publicado por

Shah y Cols, pacientes con al menos 3 predictores de falla de acceso transradial (edad > 70 años, sexo femenino, talla baja e HTA) tuvieron una dosis total de radiación menor con ARI vs ARD.¹¹ Quinto, el tamaño radial manifestado por el pulso juega también un rol preponderante a la hora de elegir el lado de acceso. Finalmente, la familiaridad y preferencia personal que tenga cada operador con un acceso determinado puede influenciar la decisión también.

Existen algunas limitaciones de nuestro estudio. Primero, este fue un estudio con una muestra relativamente pequeña. Segundo, los resultados de nuestro estudio fueron obtenidos con operadores radiales con experiencia, pertenecientes a 2 centros que comparten la misma técnica, de modo que estos resultados no son completamente extrapolables a todos los operadores, en particular a aquellos en formación. Tercero, en nuestro estudio sólo se consideraron los procedimientos diagnósticos, con el fin de hacer las mediciones lo más comparables posibles; sin embargo, esto significa que no sabemos si existe alguna dificultad adicional al realizar una angioplastia por un lado u otro o si las diferencias no significativas encontradas a favor de ARI se hubieran visto magnificadas al adicionar los tiempos requeridos para canular con el catéter guía y realizar la intervención.

En suma, tanto el acceso radial derecho como el izquierdo son factibles para la realización de una coronariografía en pacientes de edad avanzada, y la decisión final debiese estar basada más bien en factores adicionales al paciente y la experiencia particular del operador. Nuestros hallazgos sugieren que al elegir el ARD en pacientes añosos se encontrará más frecuentemente con dificultades a nivel braquiocefálico y probablemente se requerirá con mayor frecuencia el uso de guías adicionales para sortear estos desafíos. Estudios adicionales con mayor número de pacientes pueden ayudar a confirmar estos hallazgos.



Referencias

- 1- JOLLY SS, YUSUF S, CAIRNS J, NIEMELÄ K, XAVIER D, WIDIMSKY P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 377:1409-20.
- 2- FERRANTE G, RAO SV, JÜNI P, DA COSTA BR, REIMERS B, CONDORELLI G, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016; 9: 1419-34.
- 3- DEHGHANI P, MOHAMMAD A, BAJAJ R, HONG T, SUEN CM, SHARIEFF W, et al. Mechanism and predictors of failed transradial approach for percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1057-1064.
- 4- KAWASHIMA O, ENDOH N, TERASHIMA M, et al. Effectiveness of right or left radial approach for coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:333-337. 5- Sciahbasi A, Romagnoli E, Burzotta F, et al. Transradial approach (left vs right) and procedural times during percutaneous coronary procedures: TALENT study. *Am Heart J* 2011;161:172-179.
- 6- KANEI Y, NAKRA NC, LIOU M, et al. Randomized comparison of transradial coronary angiography via right or left radial artery approaches. *Am J Cardiol* 2011;107:195-197.
- 7- SANTAS E1, BODÍ V, SANCHIS J, NÚÑEZ J, MAINAR L, MIÑANA G, CHORRO FJ, et al. The left radial approach in daily practice. A randomized study comparing femoral and right and left radial approaches. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 482-490.
- 8- ELMAHDY MF, ELMAGHAWRY M, HASSAN M, KASSEM HH, SAID K, ELFARAMAWY AA. Comparison of Safety and Effectiveness Between Right Versus Left Radial Arterial Access in Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ*. 2016 May 25. pii: S1443-9506(16)30231-1. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.021. [Epub ahead of print].
- 9- SHAH RM, PATEL D, ABBATE A, COWLEY MJ, JOVIN IS. Comparison of transradial coronary procedures via right radial versus left radial artery approach: A meta-analysis. *Cathet. Cardiovasc. Intervent*. 2016 doi:10.1002/ccd.26519. [Epub ahead of print].
- 10- ACHENBACH S, ROPERS D, KALLERT L, TURAN N, KRÄHNER R, WOLF T, et al. Transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and intervention in patients above 75 years of age. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:629-635.
- 11- SHAH B, BURDOWSKI J, GUO Y, VELEZ DE VILLA B, HUYNH A, FARID M. Effect of Left Versus Right Radial Artery Approach for Coronary Angiography on Radiation Parameters in Patients With Predictors of Transradial Access Failure. *Am J Cardiol* 2016; 118: 477-481.



Prevalencia de disfunción eréctil y factores asociados en pacientes con indicación de rehabilitación cardíaca

Claudio Santibáñez, Claudia Anchique, Artur Herdy, Cecilia Zeballos, Graciela González, Rosalía Fernández, Ma. Virginia Araya, Paula Soto.

1. Departamento de Prevención y Rehabilitación, Centro Cardiológico S&S, Puerto Montt, Chile.
 2. División de Enf. Cardiovasculares, Rehabilitación Cardíaca, Mediagnóstica, Duitama, Colombia.
 3. Instituto de Cardiología de Santa Catarina, Brasil.
 4. Servicio de Rehabilitación Cardíaca, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina.
 5. Programa de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular, H. Central Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay.
 6. Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos A. Pashchiera", Lima, Perú.
 7. Red de Prevención Cardiovascular del Norte Grande, Centro médico, Iquique, Chile.
- a. Directora y Docente Escuela Enfermería Universidad Austral de Chile, Puerto Montt.
Grupo Sudamericano de Prevención Y Rehabilitación Cardíaca

Recibido el 26 de octubre 2016 / Aceptado el 21 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 216-221

Introducción: La disfunción eréctil (DE) afecta a millones de personas en el mundo. Se caracteriza por daño endotelial vascular y actualmente es considerado un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no es evaluada normalmente por el personal médico y los pacientes se rehúsan a discutirlo. El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de DE y sus factores asociados en pacientes con indicación de rehabilitación cardíaca.

Material y Método: Estudio descriptivo, transversal, incluyó 225 pacientes con indicación de rehabilitación cardíaca de 6 países de Latinoamérica: Chile (CH), Brasil (BR), Perú (PE), Colombia (CO), Argentina (AR) y Paraguay (PY) en el período de marzo-agosto 2014. Se obtuvo datos demográficos y se utilizó el cuestiona-

rio Índice Internacional de Función Eréctil (CIIFE) auto administrado. Las variables fueron procedencia, edad, peso, talla, IMC, obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), infarto agudo del miocardio (IAM), tabaquismo y uso de fármacos.

Resultados: Se evaluó a 225 hombres. De acuerdo al CIIFE, 80,1% tuvo algún tipo de DE; 8,9% severa; 10,7% moderada; 26,2% media a moderada y 35,6% media. Los factores asociados significativamente fueron el país de procedencia, la DM, la edad y el tabaquismo.

Conclusión: La prevalencia de Disfunción Eréctil en pacientes con indicación de rehabilitación cardíaca de Chile, Brasil, Perú, Colombia, Argentina y Paraguay fue 80,1% y sus factores asociados son edad, obesidad, IAM, DM, HTA y tabaquismo.

Correspondencia:

Dr. Claudio Santibáñez Catalán.
Dirección: Benavente 840, Edificio Baquedano oficina 701,
Puerto Montt, Chile. Celular 98837927.
csanti4@yahoo.com



Erectile dysfunction in patients referred for cardiac rehabilitation: prevalence and associated factors

Background: Erectile dysfunction (ED) affects millions of males around the world. It is characterized by endothelial dysfunction and is currently considered to be a marker of cardiovascular disease. However, it is seldom evaluated by medical personnel and patients frequently refuse to discuss the subject. The aim of this investigation was to determine incidence and prevalence of ED and associated factors in patients referred for cardiac rehabilitation.

Method: A descriptive, cross sectional study was performed in 225 patients referred for cardiac rehabilitation in 6 Latin American countries: Chile (CH), Brazil (BR), Perú (PE), Colombia (CO), Argentina (AR) and Paraguay (PY), from March to August 2014. Demographic data were collected and the self-administered International ED questionnaire was applied to evaluate

ED. Variables included age, weight, height, BMI, obesity, hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), acute myocardial infarction, smoking habit and use of different medications

Results: 80.1% of subjects had some type of ED: it was severe in 8.9%, moderate in 10.7%. moderate to intermediate in 26.2% and intermediate in 35.6%. Factors associated to the presence of ED were country of origin, DM, age, and smoking habit

Conclusion: ED was present in a mean of 80.1% of patients referred for cardiac rehabilitation in Chile, Brazil, Perú, Colombia, Argentina, and Paraguay. ED was associated to age, obesity, myocardial infarction, DM, HT, and smoking habit

Keywords: erectile dysfunction; rehabilitation, cardiac; Latin America



Introducción

La disfunción eréctil (DE), definida por el National Institute of Health (NIH) como “la incapacidad de alcanzar o mantener la erección del pene lo suficiente para lograr una relación sexual satisfactoria” tiene dos causas principales: orgánica (vascular, traumática / post quirúrgica, neurológicas, endocrinas e inducidas por fármacos) y psicógena (depresión, ansiedad, y sociabilización)². Corresponde a un problema de alta incidencia mundial que se estima en 152 millones en 1995 y se pronostica que ascenderá a 322 millones en el año 2025¹.

La DE es frecuente en pacientes con patología cardiovascular. En múltiples estudios se ha demostrado que la DE y la ECV son diferentes manifestaciones de una enfermedad vascular común. Desafortunadamente, aún existe un sub registro de los pacientes con DE por parte de los trabajadores de salud e incluso reparo de los pacientes a consultar oportunamente su problema sexual. Es por esto que se decidió medir el grado de función eréctil utilizando el cuestionario Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) en 225 pacientes de RCV de 6 países de Latinoamérica, validado en 12 países y diez idiomas, incluido el español.³³

Se han desarrollado muchos perfiles de función sexual masculina y cuestionarios de DE. El IIEF es la medida más fiable de DE³. Cuenta con 15 preguntas y la puntuación total se obtiene mediante la suma de las puntuaciones individuales de cada pregunta. Aborda y cuantifica cinco ámbitos, a saber: la función de erección, la función orgásmica (eyaculación), el deseo sexual (libido), satisfacción de las relaciones sexuales (capacidad de mantener relaciones sexuales), y la satisfacción / eyaculación precoz en general.^{32, 33, 34}

Este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de la disfunción eréctil en los candidatos a un programa de rehabilitación cardíaca, determinar la gravedad de la disfunción eréctil y describir los factores que se asocian a esta condición.

Material y métodos

Estudio transversal, analítico y descriptivo. Se realizó muestreo por conglomerado y conveniencia. Durante el período de marzo a agosto 2014. Se incluyeron 225 pacientes masculinos con indicación de rehabilitación cardíaca (RHC) de 6 países de Latinoamérica: 23,1% Chile (Ch), 24% Brasil (BR), 13,8% Perú (PE), 13,3% Colombia (CO), 13,3% Argentina (AR), 12,4% Paraguay (PY). Previa firma de consentimiento informado, se obtuvieron sus datos demográficos y se utilizó el Índice In-

ternacional de Función Eréctil (IIEF), cuestionario auto administrado que consta de 5 preguntas con 5 opciones de respuesta cada una, permitiendo clasificar la DE en severa (puntuación 5-7), moderada (8-11), media a moderada (12-16), media (17-21) y no sufre DE (22-25).

Las variables estudiadas fueron procedencia, edad, peso, talla, IMC, Fracción Eyección, obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), infarto agudo del miocardio (IAM), tabaquismo, uso de hipolipemiantes, betabloqueadores, diuréticos, IECA, ARAII, anticoagulante oral, hipoglucemiantes, antidepressivos. Se utilizó estadística descriptiva y analítica y para asociación χ^2 y Pearson con software SPSS (V22).

Resultados

Se evaluaron 225 pacientes masculinos de 6 centros de rehabilitación cardíaca en Latinoamérica, obteniendo un 55,6% mayores de 60 años, peso $79,8 \pm 11,9$ kg, estatura $1,68 \pm 0,07$ mts, 25,8% obesos, 72,4% HTA, 39,6% diabetes mellitus (DM), 63,1% IAM previo y 20% con historia de tabaquismo. De acuerdo al IIEF, 80,1% tuvo algún tipo de DE; 8,9% severa, 10,7% moderada, 26,2% media a Moderada y 35,6% media.

La prevalencia de DE por cada país fue: 72,2% BR, 76,7% AR, 80,8% h, 83,9% PE, 89,3% PY y 90% CO. El mayor promedio de DE Severa fue Ch con 21,2%, en Moderada y Media a Moderada fue CO con 20% y 40%, respectivamente, y en Media fue PE con 54,8%.

Los factores asociados significativamente a la disfunción eréctil fueron el país de procedencia, la DM, la edad y el tabaquismo. En los pacientes con DE Severa se encontró asociación significativa sólo con la procedencia, edad, uso de ARAII y antecedente de IAM. En DE moderada sólo la DM, en DE media a moderada el Tabaquismo y uso de ARAII, y DE media sólo la procedencia.

Discusión

Existen algunos estudios basados en población Latinoamericana en relación a la prevalencia y correlación de la DE en diversos escenarios culturales y étnicos. Actualmente, según el conocimiento disponible, este es el primer estudio basado en población en seis países Latinoamericanos para reportar la prevalencia de DE en pacientes con indicación de rehabilitación cardíaca. Diversos estudios han evaluado la prevalencia de la DE en Brasil^{12-15, 18, 24, 27, 31}, Argentina^{20, 21} y Colombia^{18, 23}, más no en Chile, Perú ni Paraguay.

Existe una alta prevalencia de DE en la muestra de estudio, atribuible a la relación entre DE y riesgo de acciden-



te cardiovascular, comparable con numerosos estudios tanto europeos^{6, 9, 10,11, 25, 26, 30}, como Latinoamericanos^{17-19, 22, 23, 27}. No así estudios en que se ha documentado la prevalencia de DE de forma aislada en amplios universos muestrales, incluyendo pacientes masculinos de toda índole y edad, obteniendo niveles de prevalencia relativamente bajos como es el caso del estudio EDEM en España, realizado a 2476 pacientes de 25-70 años, donde diagnosticaron DE con prevalencia de 18,9% con IIEF. En la mayoría de otros estudios sí se han hallado valores de prevalencia en DE leve, moderados a altos en un intervalo entre 17,2% a 49,9% (Italia, Malasia Austria, Francia, Japón y Jordania)^{11, 30} en Europa y Asia, como también en Latinoamérica: Un estudio transversal (2006) en Sao Paulo Brasil de 2,862 hombres arrojó una prevalencia de 45,1%¹⁵; Otro estudio en 2001 en Buenos Aires, Argentina de 2715 hombres obtuvo una prevalencia de DE de 41,7%²⁰. El primer estudio realizado en el norte de Sudamérica en 2002 DENSA de 1946 hombres, obtuvo valores de prevalencia mínimos, moderados y completos o severos para DE de 53,4% (Colombia, 52,8%; Ecuador, 52,1%; Venezuela, 55,2%), siendo la prevalencia de DE mínima, moderada y severa similares a los hallados en los diferentes países del mundo³³. Sin embargo, se desconocen en la actualidad estudios para Chile, Perú y Paraguay.

Por numerosos estudios aplicados a diversas muestras demográficas a nivel mundial es altamente reconocida la relación existente entre la DE y la ECV, eventos arteriales periféricos, y coronarios, tanto en Europa, Asia y Oceanía, como también en países americanos. En Italia se estudiaron 300 pacientes con patología coronaria comprobada encontrando una prevalencia de DE de 49%. Se determinó, además, el intervalo de tiempo entre la DE y la aparición de ECV, la cual fue de 38,8 meses.⁹ En Austria, de 2495 pacientes de los cuales 163 presentaban DE moderada/severa (prevalencia del 6,5%) poseían un 65% más de riesgo para desarrollar ECV en los próximos 10 años¹¹. Brant et al,¹⁰ realizaron un seguimiento a 1402 pacientes durante 10 años, donde determinaron la asociación entre la prevalencia de DE y la incidencia de ECV, concluyendo que cuando la DE ocurre en hombres jóvenes está asociada con un marcado aumento en el riesgo de un futuro evento cardíaco. En 2003 Montorsi et al⁹ evaluaron a 300 pacientes con dolor precordial y enfermedad coronaria, encontrando una prevalencia de DE de 49%, donde además lograron evidenciar que los síntomas de DE precedieron a la angina en un 67% de ellos. En Viena Ponzholzer et al¹¹, después de estudiar a

un grupo de 2495 hombres sin ECV, concluyeron que la DE moderada a severa está asociada con un considerable aumento del riesgo de padecer una ECV en los próximos 10 años (2005). Hodges et al, en 2007 compararon un grupo de 207 pacientes con ECV y 165 sin ECV, encontrando una incidencia de DE de 66% y 43% respectivamente ($p<0,05$), concluyendo que la DE podría preceder un evento cardiovascular aproximadamente en 5 años⁶. Jia-Yi Dong et al, 2011 China, en un meta-análisis de 12 estudios de cohorte prospectivos incluyendo 36,744 participantes evidencia que la DE está significativa e independientemente relacionada con el aumento del riesgo de ECV (48%), enfermedades cardíacas coronarias (46%), derrame cerebral (35%) y mortalidad general (19%)³⁰. Realidades comparables se han observado en Latinoamérica. En Sao Paulo, Brasil 2010, de 222 pacientes, aquellos con DE presentaron un riesgo cardiovascular mayor según los criterios del Puntaje de Riesgo Framingham (FRS) y las mediciones de Proteína C- reactiva¹⁷. En Santa Fe y Entre Ríos, Argentina, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares relacionadas a la DE fue de 16%, entre otros factores de riesgo (DM, HTA, drogas terapéuticas)¹⁹. En Buenos Aires, Argentina 2010, a 78 hombres se aplicó el IIEF, cuyos resultados sugirieron que la DE puede considerarse un marcador de daño metabólico y vascular, el cual evolucionaría potencialmente en ECV y DM²². Fafiolu S. et. al en 2014 en Nigeria, de un total de 202 hombres determinó aquellos con edades entre 46 y 64 años tuvieron 3 veces más probabilidad de tener DE con respecto a aquellos menores de 45 años. Además, encontraron una prevalencia del 75% en hombres con HTA²⁸.

En la presente investigación, los factores asociados significativamente a la disfunción eréctil fueron: el país de procedencia, la edad, DM y el tabaquismo respectivamente, en orden decreciente. Todas estas son condiciones responsables de efectos perjudiciales sobre el endotelio vascular y nervios periféricos y de inducción de daño ultraestructural al tejido corporal, motivos que en conjunto generan DE²⁹. Datos consistentes se han encontrado en 2002 en países al norte de Sudamérica, donde la edad tuvo una fuerte correlación con la DE, seguido por DM e HTA y otros factores de riesgo prominentes¹⁸. Similares observaciones provienen del estudio DENSA 2002²³, así como de numerosos estudios mundiales^{12, 13, 18, 19, 23-29}. En los pacientes con DE Severa de este estudio se encontró asociación significativa sólo con la procedencia, edad, uso de ARAII y antecedente de IAM. En DE moderada sólo la DM. En DE media a moderada, el Tabaquismo y



uso de ARAII, y en DE media sólo la procedencia. Otros factores de riesgo han sido ampliamente descritos en la literatura, como son obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, depresión, uso de drogas terapéuticas, varios de los cuales no fueron abordados en este estudio o no arrojaron correlación estadísticamente significativa con la prevalencia de DE.

Conclusión

La DE es considerada un problema de salud pública mayor, que afecta seriamente la calidad de vida de los pacientes²⁹, suele estar relacionada a importantes co-morbididades como ECV, DM e HTA, que actúan, en ocasiones,

exacerbándola.

Basados en los hallazgos presentados en esta investigación y la literatura consultada puede concluirse que, tal como en otras poblaciones masculinas, la DE es un problema común entre hombres Latinoamericanos, con una prevalencia moderada que aumenta significativamente con la edad, y que es bastante alta en pacientes con antecedentes de ECV e indicación de rehabilitación cardíaca.

Agradecimientos

Un merecido reconocimiento a cada una de las personas que pertenecen a las unidades de Rehabilitación cardíaca de su respectivo país.

Referencias

1. NIH CONSENSUS CONFERENCE. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993; 270:83-90.
2. NEELIMA V CHU, EDELMAN SV. Diabetes and Erectile Dysfunction. Clinical diabetes. 2001; 19:45-47.
3. KUBIN M, WAGNER G, FUGL-MEYER AR. Epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2003; 15:63-71.
4. SHIRI R, HAKAMA M, HÄKKINEN J, TAMMELA TL, AUVINEN A, KOSKIMÄKI J. Relationship between smoking and erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2005; 17: 164-9.
5. FELDMAN HA, GOLDSTEIN I, HATZICHRISTOU DG, KRANE RJ, MCKINLAY JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. J urol. 1994; 151: 54-61.
6. SIU SC, LO SK, WONG KW, IP KM, WONG YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. Diabet Med. 2001; 18: 732-738.
7. MARUMO K, NAKASHIMA J, MURAI M. Age-related prevalence of erectile dysfunction in Japan: assessment by the International Index of Erectile Function. IntJUrol. 2001; 8: 53-5.
8. NICOLOSI A, MOREIRA ED JR, SHIRAI M, BIN MOHD TAMBI MI, GLASSER DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: Cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology. 2003; 61: 201-6.
9. MUELEMAN EJ. Prevalence of erectile dysfunction: need for treatment? Int J Impot Res. 2002; 14: S22-28.
10. INMAN BA, SAUVER JL, JACOBSON DJ, MCGREE ME, NEHRA A, LIEBER MM, et. al ; A Population-Based, Longitudinal Study of Erectile Dysfunction and Future Coronary Artery Disease. Mayo Clin Proc. 2009; 84: 108-113.
11. PONHOLZER A, TEMML C, OBERMAYR R, WEHRBERGER C, MADERSBACHER S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? Eur Urol. 2005; 48: 512-8.
12. MOREIRA ED JR, BESTANE WJ, BARTOLO EB, FITTIPALDI JA. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. Sao Paulo Med J. 2002 Mar 7; 120: 49-54.
13. RHODEN EL, TELÖKEN C, SOGARI PR, VARGAS SOUTO CA. The use of the simplified International Index of Erectile



- Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002; 14: 245-50.
14. MOREIRA ED JR, LISBOA LÔBO CF, VILLA M, NICOLOSIA A, GLASSER DB. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Salvador, northeastern Brazil: a population-based study. *Int J Impot Res.* 2002; 14: S3-9.
 15. ABDO CH, OLIVEIRA WM JR, SCANAVINO MDE T, MARTINS FG. [Erectile dysfunction: results of the Brazilian Sexual Life Study]. *Rev Assoc Med Bras.* 2006; 52:424-9.
 16. SPESSOTO LC, CORDEIRO JA, DE GODOY JM. Effect of systemic arterial pressure on erectile dysfunction in the initial stages of chronic arterial insufficiency. *BJU Int.* 2010; 106:1723-5.
 17. ZAMBON JP, MENDONÇA RR, WROCLAWSKI ML, KARAM JUNIOR A, SANTOS RD, et al. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128: 137-40.
 18. BECHER E, GLINA S. Erectile dysfunction in Latin America and treatment with sildenafil citrate (Viagra): introduction. *Int J Impot Res.* 2002; 14: S1-2.
 19. OLIVA A, GIAMI A, MULTIGNER L. Environmental agents and erectile dysfunction: a study in a consulting population. *J Androl.* 2002; 23: 546-50.
 20. NOLAZCO C, BELLORA O, LÓPEZ M, SURUR D, VÁZQUEZ J, ROSENFELD C, et al. Prevalence of sexual dysfunctions in Argentina. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 69-72.
 21. MURAD BAŞAR, TUĞLU D, YILMAZ E, BAŞAR H, BATISLAM E. Relationship between nocturnal penile tumescence parameters, International Index of Erectile Function symptom scores and sildenafil responses. *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40: 506-10.
 22. KNOBLOVITS P, COSTANZO PR, VALZACCHI GJ, GUEGLIO G, LAYUS AO, KOZAK AE, et al. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *J Androl.* 2010; 31: 263-70.
 23. MORILLO LE, DÍAZ J, ESTEVEZ E, COSTA A, MÉNDEZ H, DÁVILA H, et al. Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSEA). *Int J Impot Res.* 2002; 14: S10-8.
 24. COSTA MR, REIS AM, PEREIRA BP, PONCIANO VC, OLIVEIRA EC. Associated factors and prevalence of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Int Braz J Urol.* 2014; 40: 44-55.
 25. ALBERTI L, TORLASCO C, LAURETTA L, LOFFI M, MARRANTA F, SALONIA A, et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology.* 2013; 1: 177-91.
 26. VLACHOPOULOS C, JACKSON G, STEFANADIS C, MONTORSI P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2034-46.
 27. GONZÁLES AI, STIES SW, WITKOPF PG, MARALS, ULBRICH AZ, CARDOSO FL, et al. Validation of the International Index of Erectile Function (IIFE) for use in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101: 176-82.
 28. FAFIOLU AS, ADEBAYO AM, AKANDE TO, AKINBOBOYE OO. Erectile dysfunction among male hypertensives in a tertiary health facility in South-West Nigeria. *Glob J Health Sci.* 2014 Aug 22; 7: 154-60.
 29. TOSTES RC, CARNEIRO FS, LEE AJ, GIACHINI FR, LEITE R, OSAWA Y, et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation. *J Sex Med.* 2008; 5: 1284-95.
 30. DONG JY, ZHANG YH, QIN LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 20; 58: 1378-85.
 31. NICOLOSI A, MOREIRA E, SHIRAI M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology.* 2003; 61: 201-6.
 32. ROSEN RC, CAPPELLERI JC, SMITH MD, LIPSKY J, PEÑA BM. Development and evaluation of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 1999; 11: 319-326.
 33. ROSEN RC, RILEY A, WAGNER G, OSTERLOH IH, KIRKPATRICK J, MISHRA A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
 34. GARCÍA P, CASTRO J, YUDES E. Prevalencia de la disfunción eréctil en un programa de rehabilitación cardíaca. *Enferm Cardiol.* 2007; 16: 53-59.



Aneurismas y divertículos cardíacos congénitos: reporte de una serie pediátrica

Patricia Álvarez^{abc}, Patricia Aroca^d, Valeria Acevedo^{abc}, Patricia Ríos^e, Rosa Arellano^f.

a Cardióloga Pediatra, Hospital Roberto del Río, Santiago. Chile.

b Departamento de Pediatría Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile,

c Clínica Alemana de Santiago. Chile.

d Programa de formación en Cardiología Pediátrica, Universidad de Chile.

e Interna de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

f Cardióloga Pediatra, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso. Chile.

* No hubo apoyo financiero.

Recibido el 7 de septiembre 2016 / Aceptado el 22 de noviembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 222-227

Introducción: Los aneurismas y divertículos cardíacos congénitos constituyen malformaciones poco frecuentes y generalmente comprometen el ventrículo izquierdo. Pueden presentarse en forma asintomática, causar embolización, arritmia, insuficiencia cardíaca, rotura o muerte súbita. La ecocardiografía Doppler color realiza el diagnóstico y detecta malformaciones asociadas. La terapia puede ser médica o quirúrgica dependiendo de la presentación clínica y de los hallazgos en cada paciente.

Método: Estudio retrospectivo de 5 pacientes durante un período de diez años, uno con divertículo, cuatro con aneurismas, en los cuales se analizó sexo, edad, motivo de consulta, sintomatología, hallazgos al examen físico, malformaciones extracardíacas o cardíacas asociadas. La ecocardiografía confirmó el diagnóstico y analizó la localización, efecto sobre la función cardíaca y presencia de complicaciones. Se

estudió el tipo de tratamiento elegido como terapia antiplaquetaria, antiarrítmica o quirúrgica, además del seguimiento.

Resultados: De un total de 5 pacientes, tres eran hombres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 13 meses; dos de diagnóstico antenatal. Soplo cardíaco (3/5) fue el principal hecho que motivó el estudio. La ubicación más frecuente fue en el ventrículo izquierdo y la malformación cardíaca asociada la comunicación interventricular (2 pacientes). La terapia elegida fue médica en todos los pacientes con aspirina y en un caso se agregó atenolol por taquicardia ventricular no sostenida. Ningún paciente falleció.

Conclusión: Constituye la primera publicación sobre esta patología en nuestro país; si bien es una serie pequeña, aporta aspectos clínicos, diagnósticos y de seguimiento que ayudan a sospechar esta rara malformación en el paciente pediátrico.

Correspondencia:

Dra. Patricia Álvarez Zenteno.

pazenteno@yahoo.com.

Fono contacto: +569-98795725.



Congenital cardiac aneurysms and diverticula: a pediatric series

Introduction: Congenital cardiac aneurysms and diverticula are rare cardiac malformations which mainly affects the left ventricle. Clinically, most are asymptomatic or may cause systemic embolization, arrhythmia, heart failure, ventricular wall rupture or sudden cardiac death. Doppler echocardiography establishes the diagnosis and can detect associated malformations. Treatment may be medical or surgical, depending on findings.

Patients and Methods: Retrospective study of 5 patients followed for ten years. One patient presented with a diverticulum and four with aneurysms. We analyzed sex, age at diagnosis, symptoms, physical examination, and associated cardiac and extracardiac malformations. Echocardiography confirmed the diagnosis and established location, cardiac function, and presence of complications. We analyzed the treatments used: antiplatelet, anti-arrhythmic or surgical therapy,

and follow up.

Results: Three were males, the median age at diagnosis was 13 months; in two patients the diagnosis was made before birth. Heart murmur in 3 of 5 patients was the main presenting finding. The most frequent location was the left ventricle and the associated cardiac malformation was ventricular septal defect in 2 patients. All patients were treated with aspirin. One patient with non-sustained ventricular tachycardia received atenolol. There were no deaths.

Conclusion: This is the first report of this disease in our country. Although it is a small series it provides important clinical aspects for the diagnosis, treatment and follow-up that help us suspect this rare malformation in pediatric patients.

Key words: Diverticula, aneurysm, congenital cardiac disease.



Introducción

Los aneurismas y divertículos cardíacos congénitos constituyen malformaciones poco frecuentes, que se manifiestan como una protrusión localizada en la pared cardíaca, generalmente del ventrículo izquierdo, pero pueden originarse en cualquier otra cavidad¹.

Los aneurismas cardíacos se caracterizan por tener paredes de tejido fibroso con escasas fibras miocárdicas, lo que aparece como zonas aquinéticas o disquinéticas. Poseen una boca amplia hacia la cavidad ventricular y se presentan, en general, como defectos cardíacos aislados. Los divertículos, en cambio, conservan la función contráctil, al estar formados por las tres capas del corazón; presentan una base estrecha de unión con la cavidad y se asocian frecuentemente con defectos de la línea media toraco abdominal².

Se desconoce la etiología de estas malformaciones, atribuyéndola a una detención parcial en el desarrollo embrionario normal de la pared ventricular a partir de la 4ª semana de gestación. Su forma de presentación es variable, pudiendo ser asintomático o presentar arritmias, insuficiencia cardíaca e incluso muerte por embolia o rotura. El objetivo de este trabajo fue describir los aspectos clínicos, diagnósticos, y terapéuticos de una serie de 5 casos pediátricos controlados en un centro cardiológico único en un período de diez años.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Estudio de cohorte, retrospectivo, de 5 pacientes porta-

dores de divertículo o aneurisma cardíaco diagnosticados por ecocardiograma Doppler color, y tratados en el Servicio de Cardiología del Hospital de niños Roberto del Río, entre los años 2005 y 2015.

Variables analizadas

Se analizó edad, sexo, motivo de consulta, síntomas, examen físico y la presencia de malformaciones asociadas. De los estudios de laboratorio se evaluó el Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo, Holter de arritmias de 24 horas, Radiografía de Tórax y Ecocardiograma Doppler color y 3D. La ecocardiografía determinó la localización y el tipo de malformación, las características de la pared y su contractibilidad, tamaño de la boca, efecto sobre la función cardíaca y presencia de complicaciones como derrame pericárdico o trombos. Se revisó la Resonancia magnética cardíaca (RMC) en tres pacientes. La función ventricular fue estimada por la fracción de eyección según el método de Simpson. Se evaluó el tipo de tratamiento: terapia antiplaquetaria, antiarrítmica o quirúrgica; la evolución, aparición de complicaciones y el tiempo de seguimiento.

Resultados

Durante un período de 10 años, cuatro pacientes fueron tratados por aneurismas y uno por divertículo. La edad promedio al diagnóstico fue de 13 meses, con rango desde el período fetal a 3 años. Tres de ellos fueron hombres. Todos los pacientes eran asintomáticos. La forma de pre-

Tabla 1. Características de los pacientes, tipo de malformación y exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico.

Nº Caso	Tipo de Malformación	Edad al Diagnóstico	Sexo	Radiografía de Tórax	ECG	Holter de Arritmias
1	D del VD	Fetal	M	Normal	Normal	Normal
2	A del Septum	Fetal	M	Silueta cardíaca prominente	Trastorno inespecífico de la conducción intraventricular	EV
3	A del VI	9 meses	F	Normal	Normal	Normal
4	A del Septum	2 años	M	Silueta cardíaca prominente	Normal	Normal
5	A del VI	3 años	F	Imagen redondeada en ápex	Trastorno inespecífico de la conducción intraventricular	Normal

D: divertículo; VD: ventrículo derecho; A: aneurisma; VI: ventrículo izquierdo; M: masculino; F: femenino; EV: extrasístole ventricular.

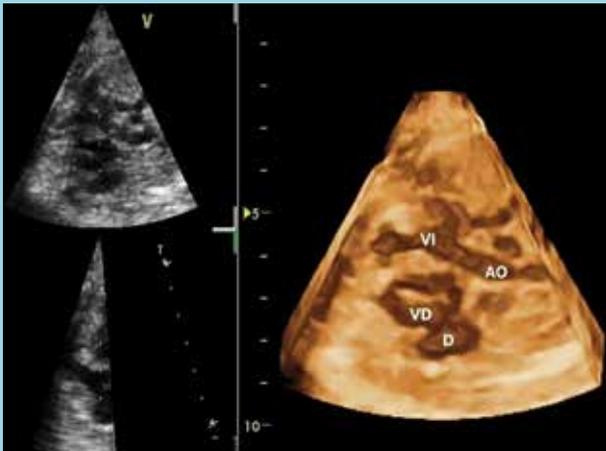


Figura 1. Aneurisma en el ápex del VI (caso 5). Ecocardiografía, ventana sub costal, 4 cámaras.



VI: ventrículo izquierdo, A: aneurisma.

Figura 2. Divertículo subtricuspidé del VD (caso 1). Ecocardiograma 3D fetal.

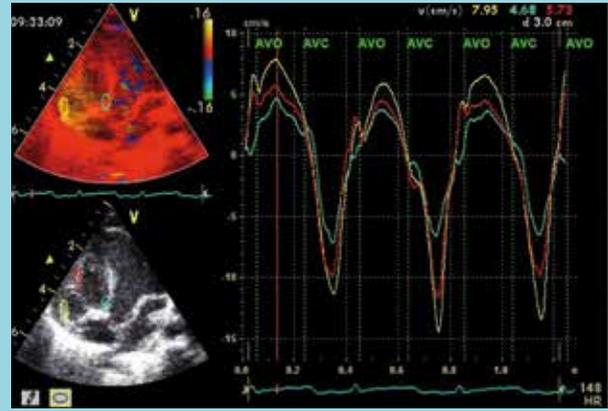


VD: ventrículo derecho, D: divertículo, VI: ventrículo izquierdo, AO: aorta

sentación fue por ecocardiografía fetal en dos pacientes y en los restantes por hallazgo de soplo cardíaco que fueron producto de comunicaciones interventriculares en dos, y de soplo funcional en un paciente.

El tipo de malformación, ubicación, aspectos de la radiografía de tórax, ECG y Holter de arritmias de 24 horas se detallan en la Tabla 1.

Figura 3. Ecocardiografía Doppler tisular y Q análisis, postnatal, (caso 1). Sincronía de la pared del divertículo subtricuspidé (amarillo), pared libre del VD (rojo) y septum (verde).



Dos aneurismas se ubicaron en el septum y dos en el ápex del ventrículo izquierdo (VI), como se observa en la Figura 1. El divertículo se localizó en la región subtricuspidé del ventrículo derecho (VD). No se visualizaron trombos intracardíacos. La función ventricular fue normal en todos los pacientes.

La ecocardiografía 3D (Figura 2) se utilizó en un paciente y permitió una mejor identificación de la anatomía del divertículo. En este paciente, además, se utilizó Doppler tisular con Q análisis que confirmó la sincronía de la pared del divertículo con el resto de las paredes cardíacas (Figura 3).

Dos pacientes, ambos con aneurismas, presentaron comunicaciones interventriculares, perimembranosa en un paciente y musculares múltiples en el otro.

En tres pacientes se realizó RMC que confirmó el diagnóstico ecocardiográfico.

El seguimiento promedio fue de 48 meses (rango de 5 meses a 114 meses). Durante la evolución no se observaron cambios morfológicos significativos de las malformaciones. A los 9 años de seguimiento un paciente con aneurisma del septum presentó un episodio asintomático de taquicardia ventricular no sostenida que se trató con atenolol. Todos los pacientes recibieron aspirina profiláctica en dosis antiplaquetaria. No hubo fallecidos. El seguimiento en cuanto a tiempo y aparición de complicaciones se describe en la Tabla 2.

Discusión

Los aneurismas y divertículos cardíacos constituyen una



Tabla 2. Tiempo de seguimiento y presencia de eventos agregados.

Nº de Caso	Tiempo de seguimiento	Eventos	Cambio en la terapia	Fallecido
1	62 meses	No	No	No
2	37 meses	No	No	No
3	114 meses	TV no sostenida	Atenolol	No
4	25 meses	No	No	No
5	5 meses	No	No	No

TV: taquicardia ventricular.

malformación congénita infrecuente de la pared cardíaca^{1, 2}. No se dispone de información epidemiológica con estudios prospectivos. Mayer³, en su serie retrospectiva de 43.000 ecocardiografías de pacientes adultos describió una prevalencia de 0,04%. Albrecht⁴, en su estudio de 12.924 autopsias encontró una prevalencia de 0,02%. Ohlow⁵ realizó una revisión bibliográfica de lo publicado en esta patología entre los años 1816 y 2014 encontrando 664 pacientes. Este autor estudió específicamente los de diagnóstico prenatal, que correspondieron a 42 pacientes (62% aneurismas y 38% divertículos).

Los aneurismas y divertículos cardíacos pueden ubicarse en cualquiera de las cámaras cardíacas. El ventrículo izquierdo es la localización más frecuente, específicamente el ápex y el área perivalvular mitral⁶. En nuestra serie, 2 pacientes presentaron compromiso del ápex del VI, 2 pacientes del septum y 1 del VD.

Se asocian frecuentemente con malformaciones cardíacas y extracardíacas más frecuentemente defectos interventriculares. En una revisión de 411 casos de la literatura 108 (26%), se asociaron con comunicación interventricular (CIV)⁶. En nuestro grupo dos pacientes presentaron dicha asociación. Con respecto a las manifestaciones clínicas, existe un amplio espectro de presentación, desde pacientes asintomáticos (más frecuentes en la edad pediátrica), hallazgo de soplo cardíaco, precordialgia, disnea con ejercicio (descritos en aneurismas de localización submitral), arritmias, embolias, rotura y muerte súbita⁶⁻⁸. La presencia de soplo (3/5) fue la manifestación más frecuente en esta serie pediátrica. La edad de diagnóstico por lo general es tardía, en promedio 42±13 años (rango 16 a 72 años) debido a que en la mayoría de los casos, se trata de hallazgos incidentales⁸. Sin embargo, con la incorporación de la ecografía prenatal se ha adelantado la edad del diagnóstico. En

nuestra serie dos pacientes fueron de pesquisa prenatal y la edad de diagnóstico promedio de la serie fue 13 meses.

Las alteraciones del ritmo pueden ser diversas, si bien la asociación etiológica no es clara⁹⁻¹². Los hallazgos en el electrocardiograma van desde un trazado normal, presencia de extrasístoles ventriculares, bloqueo completo de rama derecha, taquicardia ventricular y signos de isquemia miocárdica. En esta serie dos pacientes presentaron alteraciones inespecíficas de la conducción intraventricular. El Holter de arritmias de 24 detectó la presencia de extrasistolía ventricular escasa en un paciente y en otro, durante el seguimiento, un episodio asintomático de taquicardia ventricular no sostenida.

La radiografía de tórax es un método poco sensible: sólo un pequeño número de pacientes presenta alteración en la morfología de la silueta cardíaca y/o cardiomegalia.

La ecocardiografía Doppler color permite realizar el diagnóstico, como también detectar presencia de malformaciones asociadas. Las técnicas 3D y Doppler tisular (Q análisis) aportarán información sobre la calidad de la contracción de la fibra miocárdica, ayudando a definir si se trata de aneurismas o divertículos⁹⁻¹⁴. Estudios imagenológicos complementarios como RMC y Tomografía computada cardíaca pueden ser útiles en el estudio, pero no son exámenes de rutina en esta patología¹²⁻¹⁴. En esta serie se realizó RMC en tres pacientes que no aportó información adicional.

Al no disponerse de grandes series de pacientes, con seguimientos de larga duración, las recomendaciones terapéuticas son difíciles de establecer, no existiendo estudios randomizados que avalen una determinada conducta. El tratamiento médico conservador incluye el uso de terapia antiplaquetaria y en algunos casos



anticoagulación oral y antiarrítmicos, junto con seguimiento estricto para la detección precoz de complicaciones¹³. La periodicidad del seguimiento y la duración de la terapia antiplaquetaria o anticoagulante no están definidas. El uso de anticoagulación oral es recomendado en pacientes con aneurismas grandes aquinéticos o posterior a embolia sistémica.

El manejo quirúrgico se ha indicado incluso en pacientes asintomáticos, como prevención de complicaciones potencialmente letales. En general, se indica en aque-

llos defectos de gran tamaño, o de crecimiento progresivo, o en presencia de complicaciones como embolias, rotura o arritmias intratables con riesgo vital¹⁴⁻¹⁶.

Este estudio constituye la primera serie de pacientes pediátricos descrita en nuestro país con estas malformaciones. Si bien tiene las limitaciones de ser un estudio retrospectivo con escaso número de pacientes, aporta aspectos clínicos, de laboratorio y de seguimiento que contribuyen en el diagnóstico y su manejo en la edad pediátrica.

Referencias

1. GIANNOGLOU G, DELIOGLANIS S, PARASKEVAIDIS S, CHATZIZISIS Y, PARCHARIDIS G. Ventricular diverticulum: Definition, pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Aristotle University Medical Journal* 2007; 34:87-92.
2. MARIJON E, OU P, FERMONT L, CONCORDET S, LE BIDOIS J, SIDI D, et al. Diagnosis and outcome in congenital ventricular diverticulum and aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 433-437.
3. MAYER K, CANDINAS R, RADOUNLIS C, JENNI R. Kongenitale linksventrikuläre Aneurysmen und Divertikel: Klinik, Diagnostik und Verlauf. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1249-1256.
4. ALBRECHT G. Beitrag zur Morphologie und formalin Genese kongenitaler Divertikel. *Zentralbl Allg Pathol* 1972; 116: 42-47.
5. OHLOW MA, BRUNELLI M, LAUER B. Characteristics and outcome of primary congenital left ventricular aneurysm and diverticulum: analysis of cases from the literature. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 1-7.
6. OHLOW MA. Congenital left ventricular aneurysms and diverticula: definition, pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Cardiology* 2006; 106: 63-72.
7. OHLOW MA, SECKNUS MA, GELLER JC, VON KORN H, LAUER B. Kongenitale linksventrikuläre Aneurysmata und Divertikel des Erwachsenen. Pathophysiologie, klinische Präsentation und Therapieoptionen. *Med Klin* 2007; 102: 358-65.
8. BRACHLOW A, SABLE C, SMITH S, SLACK M, MARTIN G. Fetal diagnosis and postnatal follow-up of an asymptomatic congenital left ventricular diverticulum. *Pediatric Cardiology* 2002; 23: 658-660.
9. OHLOW MA, LAUER B, GELLER JC. Prevalence and spectrum of abnormal electrocardiograms in patients with an isolated congenital left ventricular aneurysm or diverticulum. *Europace* 2009; 11: 1689-95.
10. ZHANG YL, SHEN E, WU ZH, XUE XP, ZHANG WX. Echocardiographic Findings on Congenital Left Ventricular Diverticulum and Aneurysm: Two Rare Cases and Literature Review. *Echocardiography* 2010; 27: 344-347.
11. ROMAGNOLI A, RICCI A, MOROSETTI D, FUSCO A, CITRARO D, SIMONETTI G ET AL. Congenital left ventricular diverticulum: Multimodality imaging evaluation and literature review *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27: 61-67.
12. MCMAHON CJ, MONIOTTE S, POWELL AJ, DEL NIDO P, GEVA T. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Congenital Left Ventricular Aneurysms. *Am J Cardiol* 2007; 100: 310-315.
13. HAMAOKA K, ONAKA M, TANAKA T, ONOUCHI Z. Congenital ventricular aneurysm and diverticulum in children. *Pediatr Cardiol.* 1987; 8: 169- 75.
14. WANG W, ZHU W, WANG Y, LI J, GONG F. Congenital Left Ventricular Diverticulum Manifested as T-Wave Inversion in a Child. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 881-883.
15. OKEREKE OU, COOLEY DA, FRAZIER OH. Congenital diverticulum of the ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91: 208-14.
16. DIBARDINO DJ, CHARAF-EDDINE A, GAYMES C, SHEETH M, RIVARD A, SALAZAR JD. Left Ventricular Diverticulum: How We Do It. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 2013; 4: 318-321.



Autofagia en el sistema cardiovascular: pasado, presente y futuro

Andrea Ramírez-Sagredo^{1,*}, Larissa Aleman^{1,*}, Mónica Villa¹,
Myra N Chávez^{1,2}, Lorena García¹, Sergio Lavandero^{1,3,#}

1 Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS) & Centro Estudios Moleculares de la Célula (CEMC). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

2 FONDAF Center for Genome Regulation (CGR), Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

3 Cardiology Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

**Ambas son primeras autoras y contribuyen de igual manera a este manuscrito*

Recibido el 8 de diciembre 2016 / Aceptado el 26 de de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 228-241

Resumen:

La enfermedad cardiovascular se mantiene como la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial a pesar de los avances científicos y tecnológicos recientes, por esto existe la necesidad de búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

La autofagia es un mecanismo de degradación de proteínas y organelos disfuncionales que ocurre en vacuolas especializadas de doble membrana denominadas autofagosomas y que requiere la participación de los lisosomas. Este proceso permite el auto abastecimiento celular de energía a través del reciclaje de diversos substratos energéticos. Se activa en respuesta a diversas formas de estrés, principalmente debido a la ausencia de nutrientes y su presencia ha sido caracterizada

en todos los tipos celulares que componen el sistema cardiovascular. Existe una ventana de actividad de autofagia óptima la que se relaciona con la mantención de la homeostasis cardiovascular y su desregulación participa en la patogénesis de diversas patologías cardiovasculares.

En este artículo se revisa el curso temporal que llevó el descubrimiento de la autofagia, la contribución al área del Dr. Ohsumi, reciente Premio Nobel de Medicina, los principales conceptos, mecanismos celulares y moleculares de la formación del autofagosoma, nodos de regulación y sintetizamos su participación en la homeostasis del corazón y en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y sus perspectivas futuras.

Correspondencia:

Dr. Sergio Lavandero.

Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas/Facultad Medicina, Universidad de Chile.

slavander@uchile.cl.



Cardiovascular autophagy: past, present and future

Cardiovascular disease continues to be the leading cause of morbi-mortality worldwide despite the recent scientific and technological advances. Therefore, more research is needed to discover novel therapeutic targets.

Autophagy mediates the removal of dysfunctional proteins and organelles. This process takes place in double-membrane vesicles, named autophagosomes, which later fuse with lysosomes. The mechanism allows self-renewal energy repletion through diverse energy substrate recycling. Diverse forms of cellular stress, mainly nutrient deprivation, activate this process. Autophagy has been widely characterized within the cells of the

cardiovascular system. There is a window of optimal autophagy activity implicated in maintaining cardiovascular homeostasis and its dysregulation participates in the pathogenesis of different cardiovascular diseases.

In this article, we review the time course of autophagy discovery, the Nobel Prize winner Dr. Ohsumi contribution, main concepts, mechanisms involved in autophagosome formation and its regulatory nodes. Additionally, we summarized the role of autophagy in cardiovascular homeostasis and pathogenesis and future perspectives.

Key words: Autophagy, autophagosome, cardiovascular disease.



Introducción

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa principal de mortalidad a nivel mundial, su prevalencia es de larga data y sigue expandiéndose rápidamente¹. Por ello se requiere identificar los mecanismos responsables de su génesis y desarrollo, así como investigar nuevas terapias que prevengan o mitiguen sus consecuencias¹. En estas últimas tres décadas se han descubierto nuevos mecanismos degradativos que operan en todas nuestras células y que permiten mantener su homeostasis al remover organelos y proteínas envejecidos o alterados². Hay dos procesos degradativos básicos denominados vía proteosomal y vía autofágica³. Su desregulación permite la acumulación de organelos y proteínas disfuncionales y se ha asociado al desarrollo de diversas patologías cardíacas⁴. Los estudios pioneros del efecto del ayuno y glucagón en el hígado de animales, así como la privación de nutrientes en levaduras llevaron al descubrimiento de una cascada de complejos eventos que conducen al secuestro de proteínas y organelos, para su posterior entrega al lisosoma⁵. Este proceso denominado autofagia es un mecanismo catabólico, altamente conservado en la evolución y presente en todas las células eucarióticas³. Este proceso participa en un amplio rango de eventos fisiológicos que requieren la degradación y renovación de componentes celulares como adaptación metabólica, respuesta al estrés y control de calidad intracelular. Su desregulación funcional se vincula con enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer y por ello ha tenido un atractivo y creciente interés en las ciencias médicas y biológicas³ (Figura 1).

Autofagia: un proceso de canibalismo celular

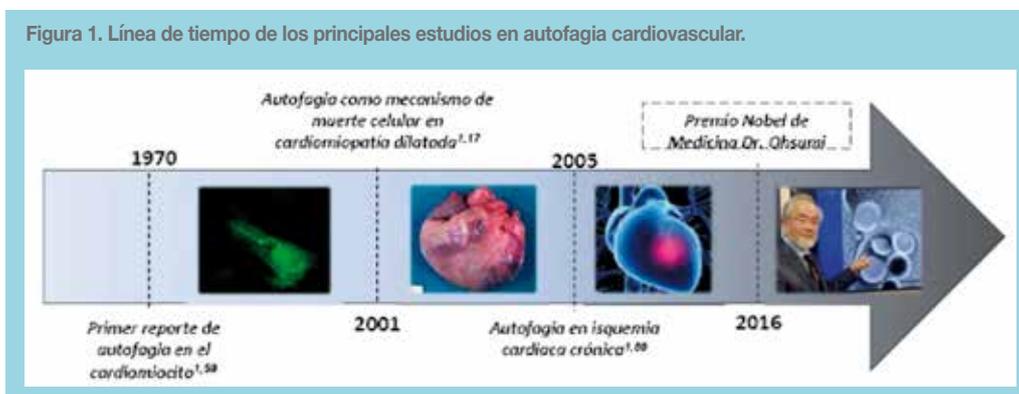
Etimológicamente la palabra autofagia deriva del griego “auto” “phagein” y significa “comerse a sí mismo”, lo cual refleja lo observado a través de microscopía electró-

nica, donde se visualizan vesículas de doble membrana que albergan organelos y componentes citoplasmáticos en diferentes estados de degradación⁵. Inicialmente, la autofagia se describió como la activación de un proceso de degradación en respuesta al estrés nutricional. Así, de Duve y colaboradores descubrieron la presencia de autofagosomas en el hígado que se generan en respuesta al ayuno y glucagón y de esta forma proporcionar aminoácidos para la generación de energía o la formación de nuevas proteínas⁵. La autofagia está presente como mecanismo catabólico desde la etapa neonatal en mamíferos. El mayor inductor fisiológico de autofagia es la depleción y limitación de diversos nutrientes como glucosa, aminoácidos, factores de crecimiento y oxígeno³. En presencia de nutrientes, las reacciones anabólicas predominan dentro de la célula y la autofagia se mantiene en niveles bajos para la homeostasis y sobrevivencia celular³. El resultado de la activación de autofagia es la captura y degradación de porciones de citoplasma; los productos generados contribuyen así a la provisión de sustratos para procesos de biosíntesis y al restablecimiento de los niveles energéticos intracelulares, así como también contribuyen a la liberación de energía que sirva como sustrato en la eliminación de organelos defectuosos². Sin embargo, una activación de autofagia excesiva y descontrolada conlleva a la depleción de moléculas y organelos esenciales provocando una muerte celular autofágica.

Premio Nobel de Medicina 2016: autofagia

En 1960, luego de que el científico belga Christian de Duve (Premio Nobel de Medicina de 1974) describiera al lisosoma, comenzaron observaciones que mostraban gran cantidad de contenido celular, e incluso organelos enteros que podían encontrarse dentro de este organelo. También los resultados sugerían que parecía haber una estrategia celular que le suministrara grandes cargas de

Figura 1. Línea de tiempo de los principales estudios en autofagia cardiovascular.



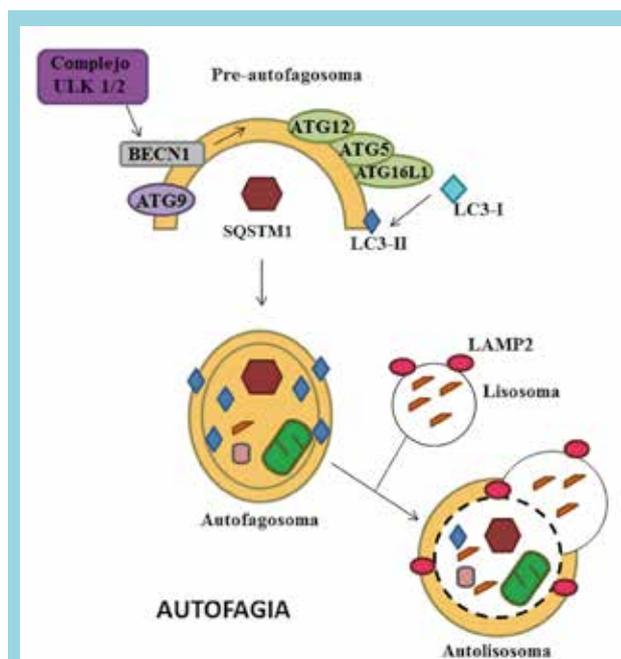


Figura 2. Génesis, desarrollo y término de una vacuola autofágica y participación de las diferentes proteínas ATG en estas etapas. La autofagia es un proceso complejo que se divide en 6 etapas. a) Inducción de la autofagia por activación de complejo quinasa ULK1/2. b) Formación de fagóforo o nucleación. c) Conjugación del fagóforo con el complejo ATG5/ATG12/ATG16. d) Procesamiento de LC3 e inserción en la membrana del fagóforo. e) Captura de la carga y formación del autofagosoma. f) Fusión del autofagosoma con lisosoma (autofagolisosoma) y degradación de la carga.

contenido intracelular al lisosoma para su degradación. Ésta estrategia fue revelada por el mismo Christian de Duve, quien describió el proceso de autofagia e identificó una nueva vesícula que transporta carga al lisosoma, llamada autofagosoma⁵.

En el año 1992, el Profesor Yoshinori Ohsumi (Tokyo Institute of Technology) describió el proceso de autofagia (“canibalismo celular”) en levaduras, pero su aporte más importante fue describir 15 genes que son esenciales en este proceso⁶. Posteriormente, las proteínas codificadas por estos genes claves se caracterizaron funcionalmente y se estableció que su participación en una serie de complejos que regulan las distintas fases de iniciación y formación del autofagosoma⁷. Con la caracterización de elementos claves en la señalización celular se conoció que la autofagia requiere de complejos e intrincados procesos que incluyen la dinámica de membranas, tráfico de vesículas y posterior degradación de la “carga”; permitiendo dividir toda la cascada autofágica en las siguientes etapas (Figura 2):

a) inducción, reconocimiento y selección de carga, b) formación de vesículas, c) fusión de vacuolas y formación del autofagolisosoma, d) descomposición de la carga y liberación de productos de degradación y e) término^{3,6,8}.

Mecanismos moleculares de la autofagia

Cuando las células son sometidas a condiciones de estrés tales como hipoxia, privación de nutrientes, altas temperaturas, infección por patógenos y estrés oxidativo se activan una serie de proteínas reguladoras de la autofagia (mTORC1, AMPK, PKA, etc.) que a su vez regulan la actividad del complejo quinasa ULK, compuesto por las proteínas ULK1/2, ATG13, FIP200 y ATG10117,18. La principal proteína de este complejo, la quinasa ULK1 activa por fosforilación a la proteína Beclin1 (también conocida como ATG6) que forma parte del complejo iniciador de la nucleación del fagóforo, el cual genera 3-fosfatidil inositol fosfato (PIP3), esencial para el reclutamiento de otras proteínas ATGs sobre las dobles membranas lipídicas provenientes del retículo endoplásmico, el complejo de Golgi y las mitocondrias^{11,12}. La expansión de la doble membrana lipídica para la posterior formación del autofagosoma se produce por la interacción del fagóforo con el complejo proteico ATG5/ATG12, el cual se forma por la acción de ATG7 y ATG10¹³. Finalmente, la unión de ATG16 al complejo ATG5/ATG12 produce su multimerización y formación de un gran complejo que permite la inserción de la proteína LC3-II (también conocida como ATG8) en la membrana del fagóforo¹⁴. La proteína LC3 (microtubule-associated protein light chain 3) se sinteriza inicialmente de forma no procesada como pro-LC3, la cual rápidamente es escindida por la acción de ATG4, generándose la forma activa LC3-I en el citosol. Posteriormente, al LC3-I se incorpora lípidos por la acción de ATG7 y ATG3 que catalizan su unión a los residuos de fosfadiletanolamina presentes abundantemente en la membrana del fagóforo¹⁵. Si bien hasta la fecha la función del LC3-II no se conoce, se sabe que esa unión al fagóforo es fundamental para el cierre de la vesícula posterior a la captación de la carga y dar origen al autofagosoma¹⁶. Una vez formado el autofagosoma se libera el complejo ATG5/ATG12/ATG16 y el LC3-II se libera de la membrana externa por acción de autofagina¹⁴. Este autofagosoma desnudo se fusiona con los lisosomas por acción de las proteínas Rab7, Lamp1 y Lamp2¹⁴. Finalmente, el cargo se degrada por enzimas lisosomales presentes en el autofagolisosoma¹⁶. Las diversas metodologías para evaluar la autofagia se describen en el cuadro 1.



Cuadro 1.

¿Cómo estudiar la autofagia?

Existen diversas metodologías para investigar la activación, inhibición o alteración del flujo autofágico, cada uno de ellos con distintas ventajas y desventajas, por lo que se recomienda usar técnicas complementarias. Estos métodos siguen la formación y acumulación de autofagosomas, así como su fusión con los lisosomas y la degradación de su contenido en las mismas. Se debe distinguir entre aumento o reducción del número de eventos autofágicos y el incremento o disminución del flujo autofágico. Esta distinción se efectúa usando inhibidores de fusión o degradación lisosomal. Ambos aspectos deben ser siempre comparados al nivel basal de autofagia en el sistema estudiado, el cual debe ser previamente definido en condiciones carentes de estímulos. A continuación se describen las principales metodologías en uso para estudiar la autofagia y mayores detalles se encuentra en el artículo de Klionsky et al.¹

Microscopía electrónica de compartimentos autofagosomales. Técnica considerada como “gold standard” en el estudio de la autofagia. Es la única técnica que visualiza a nivel subcelular los compartimentos formados durante la autofagia. A través de ella es posible identificar los autofagosomas como una vesícula rodeada de una doble membrana, además de identificar el origen del cargo a degradar que contienen, el cual puede incluir orgánulos (mitocondrias, peroxisomas, ribosomas, entre otros) o contenido citoplasmático diverso, permitiendo de esta forma una distinción entre autofagia selectiva y no selectiva. Sin embargo, este método permite únicamente una evaluación a un solo tiempo de un proceso altamente dinámico, por lo que la evaluación de distintas muestras a distintos tiempos es necesaria². Una variante de esta metodología es la inmuno-microscopía electrónica de transmisión, que utiliza anticuerpos incorporados con partículas de oro coloidal, los cuales han sido diseñados para unirse a proteínas cargo-específicas dentro de los autofagosomas o bien verificar el origen autofágico de las vesículas utilizando anticuerpos específicos contra el LC3 endógeno³, la primera molécula en ser identificada como parte de la maquinaria de la autofagia en mamíferos⁴.

Inmunocitoquímica e inmunofluorescencia en la visualización de la autofagia. La inmunocitoquímica ha sido usada para determinar la co-localización de distintos orgánulos o proteínas endógenas con los compartimentos autofagosomales y lisosomas en las células, y de esta forma observar su direccionamiento y degradación por medio de la autofagia. Además del uso de anticuerpos primarios específicos para las proteínas LC3⁵ y Beclin1⁶ que se están involucradas en la formación de autofagosomas, o anticuerpos específicos contra proteínas mitocondriales (e.g. PINK1) o lisosomales (e.g. LAMP1), existen sondas fluorescentes tales como BO-DIPY® TR-X dye o LysoTracker® Red DND-99, MitoTracker® Green FM/MitoTracker® Deep RedFM o HaloTag®-PTS1^{7,8} que han sido usados para marcar específicamente los lisosomas, mitocondrias y peroxisomas, respectivamente. Su visualización a través de un microscopio confocal determina la co-localización de las proteínas o compartimentos gracias al solapamiento de las señales de los fluoróforos que se distingue en un color específico en las imágenes compuestas. Además, muchos de estos protocolos han sido ya adaptados a técnicas como la citometría de flujo, que permiten un análisis de carácter más cuantitativo de los eventos⁹⁻¹¹.

Inmunofluorescencia y el flujo autofágico. Existe también la posibilidad de insertar constructos transgénicos en las células u organismos utilizados en la investigación, que permiten la expresión de proteínas relacionadas con autofagia, unidas a proteínas fluorescentes. Tal es el caso, por ejemplo del constructo codificante para GFP-LC3, el cual ha sido usado frecuentemente para monitorear la inducción de autofagia y formación de autofagosomas. En circunstancias basales la proteína GFP-LC3 se encuentra uniformemente distribuida en el citoplasma, no obstante cuando se activa la autofagia, el GFP-LC3 es reclutado a la membrana fagosomal, generando señales fluorescentes puntuales en la célula, las cuales pueden ser cuantificadas y comparadas al número de puntos con respecto al grupo control. Adicionalmente, la fluorescencia de la proteína GFP tiene además la característica de ser sensible al pH ácido, lo cual ha permitido el diseño de constructos más atractivos para el estudio del flujo autofágico¹². Uno de estos es el constructo tándem mRFP/mCherry-GFP-LC3¹³, que permite la detección de autofagosomas previo a la fusión con el lisosoma (la señal fluorescente de GFP y RFP/mCherry es visible) y comparar su incidencia con respecto a los autolisosomas (únicamente la señal de RFP presente, dado que la proteína es más estable en el ambiente lisosomal)¹⁴. Recientemente, este constructo fue adaptado para generar el reportero GFP-LC3-RFP-LC3ΔG¹⁵. Por medio de este, es posible medir el flujo autofágico de LC3, dado que el procesamiento proteolítico del péptido a través de Atg4 permite comparar cantidades equimolares de GFP-LC3 (reclutado a autofagosomas, y finalmente degradado) y RFP-LC3ΔG (se mantiene como control interno de síntesis en el citoplasma). Otras proteínas cuya sensibilidad al pH hace que el principio de este constructo funcione de forma más robusta son Venus (menos sensible al pH que GFP, mayor intensidad en su fluorescencia que mRFP¹⁶ y mWasabi (más sensible al pH que GFP, y no es fluorescente en ambientes ácidos¹⁷). Además, se ha explorado el uso de proteínas fluorescente fotoconvertibles, tales como Dendra¹⁸, que permite distinguir entre la síntesis del LC3 exógeno y su reclutamiento a los fagoporos, o los sistemas PS-CFP2 y EosFP-GABARAP¹⁹ diseñados para estudiar eventos puntuales relacionados con la autofagia. Junto a estos constructos, el uso de las proteínas fluorescentes que tienen la característica de espectros de emisión distintos de acuerdo al pH en el que se encuentran, tales como Rosella²⁰ y Keima²¹), permiten también el estudio y seguimiento de la degradación orgánulo-específica por medio de la autofagia²²⁻²⁴.



Biología molecular para cuantificar índice de autofagia. A nivel molecular es posible establecer el aumento o disminución de la autofagia por Western Blot. Uno de los principales parámetros que se determina es la proporción de la proteína LC3-conjugada al lípido fosfatidiletanolamina (LC3-II) en comparación a la proteína no lipidada (LC3-I). A consecuencia de su distinta movilidad electroforética es posible distinguir una de otra en geles de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE; LC3-I 16–18 kDa; LC3-II 14–16 kDa) y un aumento en la proporción LC3-II:LC3-I indica en general una acumulación en el número de autofagosomas²⁵. Adicionalmente, es común que se reporte la relación SQSTM1/p62:Beclin1 como índice de la estimulación de la autofagia, dado que existe una correlación en la disminución en los niveles de SQSTM1/p62 y el aumento en BECN1 con un aumento en la autofagia²⁶.

1. Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 12:1-222, 2016.
2. Eskelinen E-L, Reggiori F, Baba M, Kovacs AL, Seglen PO. Seeing is believing: The impact of electron microscopy on autophagy research. *Autophagy* 7:935-56, 2011.
3. Mayhew TM. Quantitative immunoelectron microscopy: alternative ways of assessing subcellular patterns of gold labeling. *Methods Mol Biol* 369:309-29, 2007
4. Kabeya Y et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J* 19:5720-8, 2000.
5. Tanida I et al., LC3 and Autophagy. *Methods Mol Biol*.445:77-88, 2008.
6. Cao Y, Klionsky, DJ. Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy-related protein. *Cell Res* 17:839-849, 2007.
7. Lang C et al. HaloTag (TM): a new versatile reporter gene system in plant cells. *J Exp Botany* 57:2985-92, 2006.
8. Huybrechts SJ et al. Peroxisome dynamics in cultured mammalian cells. *Traffic* 10:1722-33, 2009.
9. Shvets E et al. Utilizing flow cytometry to monitor autophagy in living mammalian cells. *Autophagy* 4:621-8, 2008.
10. Eng KE et al. A novel quantitative flow cytometry-based assay for autophagy. *Autophagy* 6:634-41, 2010.
11. Mauro-Lizcano M et al. New method to assess mitophagy flux by flow cytometry. *Autophagy* 11:833-43, 2015.
12. Mizushima N et al. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 140: 313-326, 2010.
13. Kimura S et al. Dissection of the autophagosome maturation process by a novel reporter protein, tandem fluorescent-tagged LC3. *Autophagy* 3:452-60, 2007.
14. Kaizuka T et al. An Autophagic flux probe that releases an internal control. *Mol Cell* 64:835-849, 2016.
15. Rekas A et al. Crystal structure of venus, a yellow fluorescent protein with improved maturation and reduced environmental sensitivity. *J Biol Chem* 2002; 277:50573-8;
16. Zhou C et al. Monitoring autophagic flux by an improved tandem fluorescent-tagged LC3 (mTagRFP-mWasabi-LC3) reveals that high-dose rapamycin impairs autophagic flux in cancer cells. *Autophagy* 8:1215-26, 2012.
17. Gurskaya NG et al. Engineering of a monomeric green-to-red photoactivatable fluorescent protein induced by blue light. *Nat Biotechnol* 24:461-5, 2006.
18. Koga H et al. A photoconvertible fluorescent reporter to track chaperone-mediated autophagy. *Autophagy* 12:892-3, 2016.
19. Joachim J, Tooze SA. GABARAP activates ULK1 and traffics from the centrosome dependent on Golgi partners WAC and GOLGA2/GM130. *Nat Commun* 2:386, 2011.
20. Rosado CJ et al. Rosella: a fluorescent pH-biosensor for reporting vacuolar turnover of cytosol and organelles in yeast. *Autophagy* 4:205-13, 2008.
21. Katayama H et al. A sensitive and quantitative technique for detecting autophagic events based on lysosomal delivery. *Chem Biol*18:1042-52, 2011.
22. Ryhanen T et al. Crosstalk between Hsp70 molecular chaperone, lysosomes and proteasomes in autophagy-mediated proteolysis in human retinal pigment epithelial cells. *J Cell Mol Med* 13:3616-31, 2009.
23. Nazarko TY et al. Peroxisomal Atg37 binds Atg30 or palmitoyl-CoA to regulate phagophore formation during pexophagy. *J Cell Biol* 204:541-57, 2014.
24. Sun N et al. Measuring in vivo mitophagy. *Mol Cell* 60:685-96, 2015.
25. Mizushima N, Yoshimori T. How to interpret LC3 immunoblotting. *Autophagy*7 3:542-5, 2007.
26. Bjørkøy G et al. Monitoring autophagic degradation of p62/SQSTM1. *Methods Enzymol* 452:181-97, 2009.



Tabla 1. Manipulación terapéutica de la autofagia a través de diversas vías de señalización regulatorias^{1,2,41}

Vías de señalización	Agente terapéutico	Autofagia
AMPc	Glucagón	Activación
p53	Agonistas y antagonistas adrenérgicos	Inhibición
AMPK	Activador de AMPK (Metformina)	Activación
	Inhibidores de AMPK	Inhibición
mTOR	Inhibidores de mTOR (Rapamicina)	Activación
Remodeladores de cromatina	Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)	Inhibición
	activador de sirtuina (resveratrol)	Activación
ATG12, ATG5, Beclin1	Doxorubicina	Inhibición

Nodos reguladores de la autofagia

A través de la colaboración de múltiples grupos de investigación se han identificado vías de señalización claves en la arquitectura molecular de la vía autofágica, y que aparecen como candidatas apetecibles en la modulación de los procesos de autofagia aplicable en distintos escenarios patológicos (Figura 3).

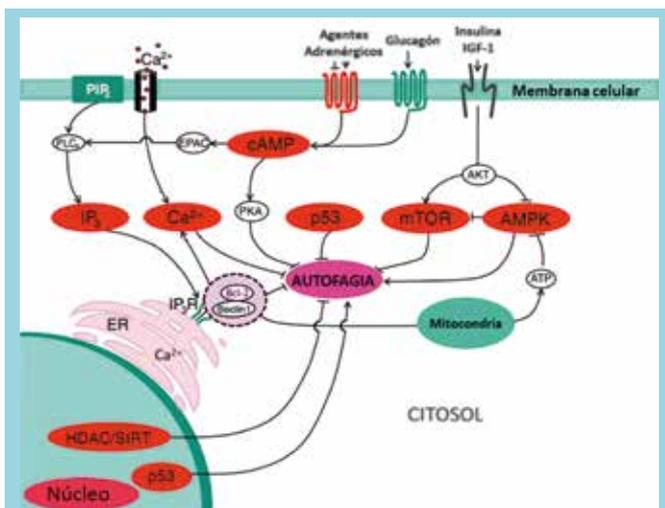


Figura 3. Nodos reguladores en la vía de señalización de la autofagia. Cabezas de flecha y líneas horizontales representan activación e inhibición del proceso autofágico, respectivamente.

Beclin1/Bcl-2: Promotores fundamentales de la formación del autofagosoma. Beclin1 tiene actividad promotora de autofagia y está inhibida por su interacción con la proteína Bcl-2 bajo condiciones ricas de nutrientes. Ambos son importantes ya que la disociación de Beclin1 de Bcl-2 se requiere para inducir el proceso autofágico^{1,2}

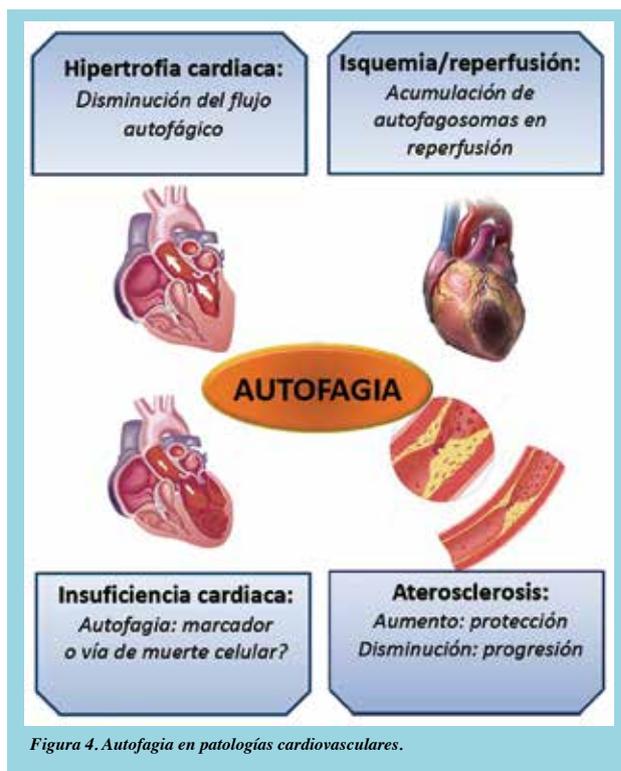


Figura 4. Autofagia en patologías cardiovasculares.

mTORC1: Es un nodo central en el control de la autofagia. Esta quinasa regula el crecimiento celular y el metabolismo en respuesta a los nutrientes, factores de crecimiento, ATP y estrés^{1,2}. mTOR existe como dos complejos multiproteicos: TORC1 y TORC2. El complejo TORC1 regula procesos relacionados a crecimiento y autofagia. Se inhibe en situaciones de privación de nutrientes o por rapamicina².

Receptor IP3: El inositol -1, 4, 5- trisfosfato (IP3) y su re-



ceptor han emergido como importantes reguladores negativos endógenos de la autofagia. Cuando el receptor IP3 no es activado, los niveles de energía bajan, se activa AMPK y la autofagia colabora a preservar la homeostasis energética y la sobrevivencia celular^{1,2}.

AMPK: Esta proteína quinasa heterotrimérica actúa como un integrador de múltiples señales en el control del balance energético. Esta proteína se activa en condiciones de depleción de la energía celular, tales como niveles bajos de ATP o privación de glucosa, induciendo el proceso autofágico.^{1,2}

PKA: La proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) es clave en la vía autofágica dado que regula el crecimiento celular en respuesta a nutrientes extracelulares y estrés celular. PKA actúa como regulador negativo de la autofagia, actuando principalmente sobre los componentes que forman el autofagosoma^{1,2}.

Factor transcripcional p53: Este factor puede ejercer doble regulación de la autofagia dependiendo de su localización subcelular y modulación de las vías mTOR y AMPK. Interesantemente en el núcleo, este factor tiene una función pro-autofágica, mientras que al localizarse en el citoplasma p53 suprime la inducción de la autofagia^{1,2}.

Estudio de la autofagia cardiovascular

En los últimos años diversos estudios han definido el papel de la autofagia en la homeostasis cardiovascular y desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Figura 4). En el año 1970, se describió el primer reporte de autofagia en el cardiomiocito, pero sólo recién en el año 2000 se comenzó a realizar una investigación robusta y concluyente acerca de autofagia en sistema cardiovascular, donde se buscó identificar el circuito regulador activador de la autofagia, el procesamiento lisosomal, y determinar las implicancias funcionales de cambios en las vías autofágicas^{1,2}.

En el año 2001 se propuso a la autofagia como un posible mecanismo de muerte celular en la cardiomiopatía dilatada¹⁷. En el año 2004, el grupo de Noburo Mizushima desarrolló un novedoso método para monitorear el proceso autofágico en un organismo completo. Estos investigadores crearon un ratón transgénico que expresa la proteína LC3 (marcador molecular para membranas autofágicas) fusionada a una proteína que emite fluorescencia verde (GFP)¹⁸. De esta manera monitorearon la

autofagia *in vivo* en los distintos órganos en condiciones basales y de privación de nutrientes. El análisis de autofagia en tejido cardíaco reveló que su nivel era bajo en animales alimentados. Sin embargo, el número y tamaño de los autofagosomas aumentó en el corazón de animales sometidos a ayuno de 48 h¹⁸. Posteriormente, este mismo grupo estudió la función de la autofagia durante el período de inanición neonatal temprana en ratones¹⁹. Al nacer, el suministro constante de nutrientes proporcionados por la placenta se interrumpe abruptamente y el recién nacido padece de hambre severa hasta que recibe los nutrientes en la leche materna. Estos investigadores mostraron que los neonatos se adaptan a esta circunstancia adversa al inducir la autofagia, ya que durante la embriogénesis en nivel de autofagia se mantiene bajo, pero aumenta inmediatamente en varios tejidos (incluyendo el corazón) después del nacimiento y se mantiene alto durante 3 a 12 h antes de volver al nivel basal (1 a 2 días)¹⁹. Los ratones deficientes para ATG5 (proteína esencial para la formación de autofagosomas) mueren dentro de un día después del parto y presentan reducido el nivel de aminoácidos en el plasma y tejidos con signos de agotamiento energético¹⁹. Estos hallazgos sugieren que la producción de aminoácidos por degradación autofágica de las proteínas "propias", permite el mantenimiento de la homeostasis energética, posicionando a la autofagia como un mecanismo indispensable de sobrevivencia.

A través del veloz avance de la biología molecular y su alcance, en los últimos años los aportes más recientes se basaron en la identificación de factores de transcripción claves como promotores de autofagia, así como también otros procesos moleculares que describen alteraciones del proceso de autofagia y su relación con inflamación y daño cardíaco^{3,9}.

De lo que se conoce hasta la fecha, la autofagia en el corazón se comporta como una moneda de dos caras, por un lado, confiere protección; y por el otro favorece el avance de diversas patologías cardiovasculares. En este apartado analizaremos la relación entre la autofagia y las enfermedades cardiovasculares más prevalentes.

Autofagia y patologías cardiovasculares

Hipertrofia cardíaca. Esta es una respuesta adaptativa del corazón en respuesta a una sobrecarga de presión o volumen, a la pérdida de proteínas o de masa contráctil debido a isquemia miocárdica. La hipertrofia miocárdica a nivel celular se traduce en el aumento del tamaño celular y de la síntesis proteica²⁰. En investigaciones previas se observó que la estenosis aórtica disminuye la actividad



de autofagia en el cardiomiocito²¹, lo que denota inhibición de la degradación de los productos citoplasmáticos. Los agonistas beta adrenérgicos estimulan el desarrollo de hipertrofia miocárdica. Se ha observado que el agonista beta1/beta2-adrenérgico isoproterenol disminuye la autofagia cardíaca²². Al inducir experimentalmente hipertrofia cardíaca en respuesta a sobrecarga de presión, mediante constricción aórtica, se constata disminución de la actividad autofágica del cardiomiocito en la primera semana²³. Rapamicina, potente activador de la autofagia a través de la inhibición de mTOR, previene la hipertrofia cardíaca inducida por constricción aórtica y hormonas tiroideas²⁴. Se puede deducir por lo tanto que existe una relación inversa entre la autofagia y el desarrollo de hipertrofia cardíaca. No obstante, en el estudio realizado por Zhu et al., en el que se realizó una sobrecarga de presión por compresión transversa de la aorta en ratón, se produce un incremento de la actividad de autofagia a las 24h²⁵. Esta condición de remodelado patológico se previene en ratones con haploinsuficiencia genética de beclin-1 (se expresan niveles significativamente más bajos de la proteína pro autofágica Beclin-1)²⁵. Por otra parte, la sobreexpresión genética de beclin-1 amplifica el remodelado hipertrófico patológico en respuesta a la sobrecarga de volumen²⁵. Esta función de “doble agente” ya ha sido expuesta en múltiples órganos y patologías. Por lo que se ha postulado que el impacto de la autofagia es un continuo en el que existe un rango óptimo necesario para mantener la homeostasis y función celular²⁶. El flujo autofágico es influenciado, a su vez, por la relación NAD⁺/NADH. Un aumento de esta relación se asocia a incremento de la actividad autofágica. El aumento de NAD⁺ se ha asociado a un efecto protector frente a la injuria miocárdica²⁷. La administración exógena de NAD⁺ bloquea el desarrollo de hipertrofia inducida por angiotensina II o catecolaminas (adrenalina)²⁸. En un modelo de ratas transgénicas que sobreexpresan renina y angiotensinogeno, la restricción calórica disminuyó la mortalidad, cardiomiopatía hipertrófica, inflamación vascular, daño miocárdico y niveles de péptido natriurético auricular (ANP). Estos efectos positivos eran independientes de los cambios de presión arterial y se asociaron al incremento de la actividad autofágica²⁹. Recientemente se ha descubierto que una familia de microRNAs que asocia autofagia e hipertrofia cardíaca³⁰. De toda esta información se deduce que es posible regular la autofagia a través de los múltiples mecanismos, lo que ofrece entonces la posibilidad de considerarla como blanco terapéutico en la hipertrofia cardíaca patológica.

Insuficiencia cardíaca. El miocardio hipertrofiado patológicamente en respuesta a una sobrecarga de presión crónica tiende a dilatarse acompañado de una pérdida progresiva de la funcionalidad contráctil normal, estableciéndose una insuficiencia cardíaca. Se ha mostrado incremento de actividad autofágica en el miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca²³. Se ha postulado que la autofagia podría corresponder a una respuesta adaptativa en el miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca frente al déficit de nutrientes. Sin embargo, se desconoce si la autofagia es un marcador de insuficiencia cardíaca o es una vía alternativa de muerte de los cardiomiocitos dañados.

Isquemia-reperusión. En la injuria miocárdica frente a isquemia/reperusión se ha observado disminución de la capacidad autofágica, lo que conlleva a un aumento de la injuria celular secundaria a hipoxia²⁴. La interrupción de la autofagia conlleva un aumento del daño miocárdico por isquemia³¹. Sin embargo, en la reperusión, al contrario de lo que uno esperaría, se ha encontrado una marcada acumulación de autofagosomas. Se podría pensar que este aumento en la actividad autofágica se relacionaría con la necesidad de eliminar organelos dañados. Sin embargo, esta hipótesis aún no ha sido demostrada. En el corazón, el número de autofagosomas y el tamaño del infarto se redujeron significativamente en ratones beclin-1 haploinsuficientes³¹. Por otra parte, existe evidencia de que la autofagia participa en la muerte del cardiomiocito frente a la isquemia/reperusión³¹. Pareciera estar establecido que la autofagia podría cumplir un rol dual durante eventos de isquemia/reperusión, siendo beneficiosa durante la isquemia y dañina en la reperusión. Sin embargo, es importante resaltar que la vía de activación de la autofagia durante la isquemia ocurre a través de AMPK y durante la reperusión es dependiente de Beclin-1³¹. La activación de beclin-1 interfiere con la fusión del autofagosoma con el lisosoma, lo que explica que en la reperusión exista una acumulación de autofagosomas. La activación mTOR parecería ser una vía común de regulación entre autofagia y apoptosis³². Esto podría ser útil en escenarios clínicos de isquemia miocárdica esperada como durante la angioplastia y el by-pass coronario.

Disfunción endotelial y aterosclerosis. En condiciones basales la autofagia posee un efecto estabilizador de la placa aterosclerótica^{1,2}. A lo largo del tiempo se ha mostrado que existe un aumento de marcadores de la actividad autofágica en placas ateroscleróticas humanas^{33,34}.



A nivel de la placa aterosclerótica se producen o acumulan diversas moléculas que actúan estimulando la autofagia como lo son las especies reactivas del oxígeno³⁵, oxi-LDL y TNF- α ^{36,37}. A partir de estas evidencias se ha sugerido que la autofagia se activa para remover los componentes celulares dañados. La enfermedad aterosclerótica se caracteriza por daño endotelial, acumulación de lípidos, infiltración de células inflamatorias y proliferación de células musculares lisas vasculares y fibroblastos. El análisis de la autofagia en los tipos celulares componentes de la placa ateromatosa ha mostrado diversas evidencias disímiles. La aterosclerosis sucede en vasos con disfunción endotelial. Se ha descrito que ésta se relaciona con un flujo autofágico defectuoso. En pacientes diabéticos se logró reversión de la disfunción endotelial con la administración de un activador de la autofagia³⁸. A nivel de la célula muscular lisa vascular, la actividad autofágica deficiente favorece el desarrollo de aterosclerosis y reestenosis de los vasos sanguíneos. En macrófagos; una autofagia defectuosa conlleva a hiperactivación del inflammasoma y progresión de la placa ateromatosa³⁹. En la etapa temprana de la formación de la placa aterosclerótica, la autofagia se encuentra aumentada y tendría una acción protectora tanto en la célula muscular lisa, endotelial y en los macrófagos³⁹. Sin embargo, en estados avanzados, una autofagia defectuosa lleva a estrés severo en las células que componen la placa⁴¹.

Autofagia cardiovascular: "MADE IN CHILE"

En Chile, el estudio de la autofagia en el sistema cardiovascular se ha abordado desde una perspectiva básica y clínica, en donde el trabajo colaborativo de varios grupos de investigación ha aportado con los siguientes novedosos hallazgos:

a) Activación de la autofagia cardíaca basal para regular cardiotoxicidad inducida por doxorubicina⁴¹.

Este medicamento es uno de los más efectivos agentes antineoplásicos, pero su cardiotoxicidad ha sido su importante limitación clínica. Su cardiotoxicidad se ha asociado al daño oxidativa sobre el cardiomiocito. Aunque varios estudios han sugerido que doxorubicina altera la autofagia cardíaca, hasta la fecha aún no está claro cómo este antineoplásico altera este proceso y sus consecuencias sobre la viabilidad del cardiomiocito. El trabajo colaborativo de los grupos de los Dres. Sergio Lavandero (Universidad de Chile) y Pablo Castro (P. Universidad Católica de Chile) mostró que doxorubicina inhibe la autofagia basal en cultivos primarios de cardiomiocitos

de rata a través de la activación de la vía de señalización de Akt/mTOR y disminución de los niveles de Beclin 1⁴¹. Este estudio sugiere que este fármaco inhibe la autofagia basal y contribuye a la muerte del cardiomiocito⁴¹.

b) Acción cardioprotectora del IGF-1. Este péptido ha mostrado rescatar el metabolismo mitocondrial y estado energético del cardiomiocito expuesto a estrés nutricional, reduce la muerte celular y controla una respuesta autofágica excesiva⁴². IGF-1 regula entre otros procesos, el metabolismo, la apoptosis y la autofagia cardíaca y su deficiencia se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que la activación de su receptor protege de los efectos perjudiciales de una dieta rica en grasas y del infarto del miocardio⁴². El grupo de investigación del Dr. Sergio Lavandero (Universidad de Chile) evaluó el efecto de estrés nutricional en cardiomiocitos cultivados y en ratones sometidos a ayuno y que genéticamente expresan menos niveles plasmáticos de IGF-1. En ambos modelos el estrés nutricional activó la autofagia y muerte celular, siendo ambas respuestas inhibidas por IGF 1^{42,43}. Por lo tanto, este factor podría ser beneficioso para mitigar el daño inducido por estrés nutricional excesivo, incluyendo la enfermedad isquémica en diversos tejidos.

c) La proteína Herp un nuevo regulador de la autofagia⁴⁴.

Herp es una proteína inducible por estrés y participa en la vía de degradación de las proteínas asociadas con el retículo endoplásmico. Nuestro estudio mostró que Herp estimula la autofagia y contribuye a la eliminación de agregados proteicos poli-ubiquitinados por efecto de inhibición del proteasoma y falta de glucosa, lo que también resultó en protección de la muerte⁴⁴. Estos resultados sugirieron que Herp podría regular estados patológicos tales como isquemia cerebral y cardíaca, condiciones asociadas al estrés nutricional agudo.

d) Regulación de la autofagia en el fibroblasto cardíaco por beta-bloqueadores adrenérgicos⁴⁵.

Estas células son fundamentales en la homeostasis cardíaca, expresan el receptor beta adrenérgico y la activación del sistema adrenérgico se asocia con fibrosis cardíaca⁴⁶. Este trabajo del grupo del Dr. Guillermo Díaz-Araya (Universidad de Chile) evaluó el efecto de la estimulación de esta vía sobre autofagia del fibroblasto cardíaco, concluyendo que los beta bloqueadores regulan la autofagia, la cual podría contribuir a reducir los efectos dañinos de una elevada estimulación adrenérgica sobre la fibrosis cardíaca⁴⁷.



e) **Alteración de la autofagia cardíaca en la fibrilación auricular post-operatoria**⁴⁸. Anteriormente, Mariscalco et al⁴⁹ detectaron anomalías histológicas como fibrosis intersticial y vacuolización en muestras auriculares de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Un estudio colaborativo entre los equipos de los Dres. Ramón Corbalán (P. Universidad Católica de Chile) y Lorena García (Universidad de Chile) utilizó muestras de orejuela de aurícula derecha de pacientes con y sin fibrilación auricular post-operatoria y evaluó el remodelado cardíaco por microscopía óptica y electrónica y autofagia mediante el procesamiento de LC3 por Western blot. Las microfotografías electrónicas mostraron una acumulación significativa de vesículas autofágicas y depósitos de lipofuscina y un procesamiento de LC3 marcadamente menor en muestras de pacientes con fibrilación auricular⁴⁸. Este estudio sugirió un deterioro selectivo del flujo autofágico cardíaco en pacientes que desarrollan esta arritmia después de la cirugía de bypass coronario⁴⁸.

Nuevas perspectivas: autofagia como blanco terapéutico La autofagia cardiovascular se ha planteado como una vía de control de calidad de proteínas que tiene relevancia clínica^{1,2}. Independiente de los avances alcanzados en terapias cardiovasculares, la incidencia de insuficiencia cardíaca permanece alta, lo que se atribuye al incompleto entendimiento de procesos de plasticidad cardíaca y remodelado patológico. Mientras que niveles basales de autofagia son requeridos para la sobrevivencia celular, niveles descontrolados pueden contribuir a la patogénesis. En cualquier evento, la prevalencia de la activación de

autofagia en la mayoría de los desórdenes cardíacos, sugiere la activación de una vía de señalización celular en común, y ésta aparece como blanco para alguna ganancia terapéutica⁴⁹. Actualmente, existen diversos agentes terapéuticos que modulan positiva o negativa del proceso de autofagia, a través de su intervención a diferentes niveles de las diferentes vías de señalización involucradas en el mecanismo de la autofagia; dichos abordajes farmacológicos han sido mostrados y probados in vitro y algunos ya in vivo, figurando así diversas estrategias a nivel celular y molecular como fuertes candidatos para la activación o inhibición de procesos de autofagia, aplicable a patologías cardiovasculares según convenga (Tabla 1). En cuanto a aplicaciones putativas en enfermedades cardiovasculares, se han patentado numerosos compuestos que en base a su capacidad de inducir autofagia han sido propuestos para su uso en isquemia miocárdica y aterosclerosis, mientras que aquellos compuestos capaces de inhibir o regular los procesos de autofagia y muerte por autofagia han sido diseñados para ejercer su acción en patologías de tipo inflamatorias, vasculares hiperproliferativas, fibróticas e hipertróficas⁵⁰⁻⁵⁸. Incluso, ha sido descrito que la cardiotoxicidad inducida por Doxorubicina, estaría directamente relacionada con la activación del proceso de autofagia por parte de este fármaco⁴¹.

Agradecimientos

Este trabajo se financiado por el proyecto FONDAP 15130011 (SL, LG), Proyectos FONDECYT 1140713 (LG), 3160086 (MNC).



Referencias:

1. LAVANDERO S, TRONCOSO R, ROTHERMEL BA, MARTINET W, SADOSHIMA J, HILL JA. Cardiovascular autophagy: concepts, controversies, and perspectives. *Autophagy* 2013; 9:1455–1466.
2. LAVANDERO S, CHIONG M, ROTHERMEL BA, HILL JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest*, 2015;125: 56-64.
3. MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol.*2010; 12:823-30.
4. NEMCHENKO A, CHIONG M, TURER A, LAVANDERO S, HILL JA. Autophagy as a therapeutic target in cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51 : 584–593.
5. DETER RL, DE DUVE C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. *J Cell Biol* 1967; 33:437-49.
6. MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, OHSUMI Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011; 27:107-32.
7. TSUKADA M, OHSUMI Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett*, 1993; 333, 169-174.
8. TAKESHIGE K, BABA M, TSUBOI S, NODA T, OHSUMI Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J Cell Biol*, 1992; 119, 301-311.
9. KROEMER G, MARIÑO G, LEVINE B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*, 2010; 40:280-293.
10. MIZUSHIMA N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22:132-9.
11. HAILEY DW, RAMBOLD AS, SATPUTE-KRISHNAN P, MITRA K, SOUGRAT R, KIM PK, et al. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell*, 2010; 141, 656–667.
12. GRAEF M, FRIEDMAN JR, GRAHAM C, BABU M, NUNNARI J. ER exit sites are physical and functional core autophagosome biogenesis components. *Mol Biol Cell*, 2013; 24, 2918–2931.
13. KOMATSU M, WAGURI S, UENO T, IWATA J, MURATA S, TANIDA I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J. Cell Biol.* 2005; 169, 425–434.
14. KLIONSKY DJ, SCHULMAN BA. Dynamic regulation of macroautophagy by distinctive, ubiquitin-like proteins. *Nature Struct Mol Biol*, 2014; 21, 336–345.
15. STOLZ A, ERNST A, DIKIC I. Cargo recognition and trafficking in selective autophagy. *Nat Cell Biol.* 2014; 16:495-501.
16. ZHOU J, TAN SH, NICOLAS V, BAUVY C, YANG ND, ZHANG J, et al. Activation of lysosomal function in the course of autophagy via mTORC1 suppression and autophagosome-lysosome fusion. *Cell Res*, 2013; 23:508-23.
17. SHIMOMURA H, TERASAKI F, HAYASHI T, KITAURA Y, ISOMURA T, SUMA H. Autophagic degeneration as a possible mechanism of myocardial cell death in dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J*, 2001; 65:965-8.
18. MIZUSHIMA N, YAMAMOTO A, MATSUI M, YOSHIMORI T, OHSUMI Y. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell.* 2004;15:1101-11.
19. KUMA A, HATANO M, MATSUI M, YAMAMOTO A, NAKAYA H, YOSHIMORI T, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004;432:1032-6.
20. FREY N, KATUS HA, OLSON EN, HILL JA. Hypertrophy of the heart. *Circulation* 2004; 109:1580-1589.
21. DÄMMRICH J, PFEIFER U. Cardiac hypertrophy in rats after supra-avalvular aortic constriction. I. Size and number of cardiomyocytes, endothelial and interstitial cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1983; 43:287-307.
22. PFEIFER U, FOHR J, WILHELM W, DAMMRICH J. Short-term inhibition of cardiac cellular autophagy by isoproterenol. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 1179–1184.
23. NAKAI A, YAMAGUCHI O, TAKEDA T, HIGUCHI Y, HIKOSO S, TANIKE M, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007.; 13:619-24.
24. NISHIDA K, KYOI S, YAMAGUCHI O, SADOSHIMA J, OTSU K. The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ* 2009; 16: 31-8.
25. ZHU H, TANNOUS P, JOHNSTONE JL, KONG Y, SHELTON JM, RICHARDSON JA, et al. Cardiac autophagy is a



- maladaptive response to hemodynamic stress. *J Clin Invest* 2007; 117:1782-93.
26. Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in load-induced heart disease. *Circ Res*.2008; 103:1363-1369.
27. HSU CP, HARIHARAN N, ALCENDOR RR, OKA S, SADOSHIMA J. Nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates cell survival through autophagy in cardiomyocytes. *Autophagy* 2009; 5:1229-1231.
28. PILLAI VB, SUNDARESAN NR, KIM G, GUPTA M, RAJAMOCHAN SB, PILLAI JB, et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. *J Biol Chem*. 2010; 285:3133-3144.
29. FINCKENBERG P, ERIKSSON O, BAUMANN M, MERASTO S, LALOWSKI MM, LEVIJOKI J, et al. Caloric restriction ameliorates angiotensin II-induced mitochondrial remodeling and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2012; 59:76-84.
30. KNAAPEN MW, DAVIES MJ, DE BIE M, HAVEN AJ, MARTINET W, KOCKX MM. Apoptotic versus autophagic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res*; 2001; 51: 304-312.
31. MATSUI Y, TAKAGI H, QU X, ABDELLATIF M, SAKODA H, ASANO T, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 2007; 100: 914-922.
32. MAIURI MC, ZALCKVAR E, KIMCHI A, KROEMER G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8: 741-52.
33. MARTINET W, DE MEYER GR. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential. *Circ Res* 2009; 104:304-317.
34. JIA G, CHENG G, GANGAHAR DM, AGRAWAL DK. Insulin-like growth factor-1 and TNF α regulate autophagy through c-jun N-terminal kinase and Akt pathways in human atherosclerotic vascular smooth cells. *Immunol Cell Biol*. 2006; 84:448-454..
35. SCHERZ-SHOUVAL R, ELAZAR Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem Sci*. 2011; 36:30-38.
36. MULLER C, SALVAYRE R, NEGRE-SALVAYRE A, VINDIS C. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum stress and autophagy: prevention by HDLs. *Autophagy*. 2011; 7:541-543.
37. NOWICKI M, ZABIRNYK O, DUERRSCHMIDT N, BORLAK J, SPANEL-BOROWSKI K. No upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in serum-deprived EA.hy926 endothelial cells under oxLDL exposure, but increase in autophagy. *Eur J Cell Biol*. 2007; 86: 605-616.
38. FETTERMAN JL, HOLBROOK M, FLINT N, FENG B, BRETÓN-ROMERO R, LINDER EA, et al. Restoration of autophagy in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling. *Atherosclerosis* 2016; 247: 207-217.
39. RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, EMANUEL R, WEN H, HWANG S, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression. *Cell Metab*. 2012; 15: 534-544.
40. DE MEYER GR, GROOTAERT MO, MICHIELS CF, KURDI A, SCHRIJVERS DM, et al. Autophagy in vascular disease. *Circ. Res*. 2015; 116 468-479, 2015.
41. PIZARRO M, TRONCOSO R, MARTÍNEZ GJ, CHIONG M, CASTRO PF, LAVANDERO S. Basal autophagy protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity. *Toxicology* 2016; 370: 41-48.
42. TRONCOSO R, VICENCIO JM, PARRA V, NEMCHENKO A, KAWASHIMA Y, DEL CAMPO A, et al. Energy-preserving effects of IGF-1 antagonize starvation-induced cardiac autophagy. *Cardiovasc Res* 2012; 93:320-9..
43. TRONCOSO R, IBARRA C, VICENCIO JM, JAIMOVICH E, LAVANDERO S. New insights into IGF 1 signaling in the heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25:128-37.
44. QUIROGA C, GATICA D, PAREDES F, BRAVO R, TRONCOSO R, PEDROZO Z, et al. Herp depletion protects from protein aggregation by up-regulating autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3295-305.
45. ARÁNGUIZ-URROZ P, CANALES J, COPAJA M, TRONCOSO R, VICENCIO JM, CARRILLO C, et al. Beta(2)-adrenergic receptor regulates cardiac fibroblast autophagy and collagen degradation. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:23-31.
46. BRISTOW MR, GINSBURG R, UMANS V, FOWLER M, MINOBE W, RASMUSSEN R, et al. Beta1- and beta2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59:297-309.
47. GARCIA L, VERDEJO HE, KUZMICIC J, ZALAQUETT R, GONZALEZ S, LAVANDERO S, et al. Impaired cardiac autophagy in patients developing postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:451-9.



48. MARISCALCO G, KLERSY C, ZANOBINI M, BANACH M, FERRARESE S, BORSANI P, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008; 118:1612-8.
49. RIFKI OF, HILL JA. Cardiac autophagy: good with the bad. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 248–252.
50. METCALF C, ROZAMUS L, WANG Y, BERSTEIN D. Phosphorus-containing compounds and uses thereof. United States patent US 20040073024. 2004 Apr 15.
51. BURDEN S, LITTMAN D. Methods and agents for maintaining muscle mass and for preventing muscle atrophy and biomarkers for monitoring same. United States patent US 2006003959. 2006 Jan 5.
52. FUJIWARA H, TAKEMURA G. Medical composition for treating ischemic cardiac failure. United States patent US 2006051318. 2006 Mar 9.
53. BORGNE A, REBOUILLAT D, JACOTOT E. Means for regulating the expression of human isoforms of ANT. United States patent US 20060210535. 2006 Sept 21.
54. BRADNER J, JP. S, PERLSTEIN E, RUBINSZTEIN D, SARKAR S, SCHREIBER S. Regulating autophagy. International patent WO 2008122038. 2008 Oct 9.
55. ARTHUR G, BITTMAN R. The use of glycosylated antitumor ether lipids to induce and/ or enhance autophagy for treatment of diseases. International patent WO 2009092170. 2009 Jul 30.
56. YUE Z, ZHONG Y. Novel autophagy regulators ATG14L and Rubicon. International patent WO 2010030936. 2010 Mar 18.
57. LANSBURY JR P, JUSTMAN C, GRAMMATOPOULOS T, LYNCH B, LIU Z. Treatment of proteinopathies using a farnesyl transferase inhibitor. United States patent US 2010160372. 2010 Jun 24.
58. BROWN D, HUSBAND A, MOR G. Method for inducing autophagy. United States patent US 2010173983. 2010 Jul 8.
59. SYBERS HD, INGWALL J, DELUCA M. Autophagy in cardiac myocytes. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 12:453-63, 1976.
60. CAO DJ, JIANG N, BLAGG A, JOHNSTONE JL, GONDALIA R, OH M, et al. J Am Heart Assoc. Mechanical unloading activates FoxO3 to trigger Bnip3-dependent cardiomyocyte atrophy. 2:e000016, 2013.



Costo efectividad de un programa de rehabilitación cardiovascular para personas post infarto agudo al miocardio: un análisis teórico

José Miguel Gómez¹, Jame Rebolledo¹, Paulina López², Marcelo Cano¹.

1. Kinesiólogo, Departamento de Kinesiología, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

2. Escuela de Kinesiología, Universidad de Chile.

Recibido el 16 de noviembre 2016 / Aceptado el 20 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 242-248

Introducción: Pese a que la efectividad de los programas de prevención secundaria en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) ha sido ampliamente demostrada, su implementación tanto Chile como a nivel internacional ha sido pobre.

Objetivo: Determinar la tasa costo-efectividad de una propuesta teórica de Programa de Rehabilitación cardiovascular (PRC) basada en la evidencia y validada por expertos, en personas post Infarto Agudo al Miocardio (IAM) en el nivel secundario de atención en salud, pertenecientes al Servicio de Salud Metropolitana Norte, Región Metropolitana.

Método: Se elaboró un protocolo teórico de un PRC integral basado en las guías clínicas internacionales (AHA, AACVPD, NICE, ESC, NHMRC, Victoria),

ajustado a la realidad chilena, el cual fue costeadado. Luego se estimó los años de vida por muerte prematura con y sin participación en un PRC, para obtener finalmente los Años de Vida Ganados (AVG). Con ello se calculó la tasa de costo-efectividad.

Resultados: El costo anual del centro de rehabilitación cardíaca es de \$64.407.065 CLP. La Razón Incremental de Costo Efectividad (ICER), considerando una reducción de la mortalidad tardía del 25%, es de CLP\$475.209,72/AVG. Valor que al ser menor al Producto Interno Bruto per cápita, se considera como una intervención muy costo efectiva.

Conclusión: Un programa de rehabilitación cardíaca integral post-IAM parece muy costo-efectivo.



Cardiovascular rehabilitation program in post myocardial infarction: a theoretical analysis of cost effectiveness

Background: Although the effectiveness of secondary prevention programs in patients with cardiovascular disease (CVD) has been widely demonstrated, its implementation both in Chile and other countries has been scarce.

Aim: To determine the cost-effectiveness of an evidence-based theoretical comprehensive cardiac rehabilitation (CCR), validated by experts, for post-acute myocardial infarction (AMI) patients at the secondary level from the Chilean Public Health System.

Methods: A theoretical protocol of a CCR program based on recommendations from international guidelines (AHA, AACVPD, NICE, ESC, NHMRC, Victoria) was elaborated and adjusted to the Chilean conditions. A cost analysis was performed. Life years due to premature death were estimated with and without participation in the cardiac rehabilitation

program (CRP). We obtained gained life-years, and calculated the ratio of cost-effectiveness.

Results: The annual cost of the cardiac rehabilitation center is \$ 64,407,065 CLP. The Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) considering a reduction in late mortality of 25%, is CLP\$475.209,72/AVG. Since it is less than one per capita gross domestic product, it is considered as a very cost-effective intervention.

Conclusion: A comprehensive cardiac rehabilitation program post AMI is very cost-effective for use in a public health service. It should be considered to review Optimal frequency and intensity of exercise in order to achieve optimal results should be determined.

Keywords: myocardial infarction; rehabilitation, cardiovascular; cost-effectiveness



Introducción

Los programas de rehabilitación cardíaca (PRC) secundaria de enfoque multidisciplinario han demostrado su efectividad en el cuidado integral de las personas con patología cardiovascular^{1,2}, reduciendo la mortalidad cardiovascular, disminuyendo la cantidad de rehospitalizaciones y mejorando la calidad de vida de las personas.³ En el año 2011 la tasa de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón (IAM) era de 41,7 por 100.000 habitantes, con 7.197 defunciones a nivel nacional⁴. La alta recurrencia de personas que sobreviven a un IAM, determina un gran número de personas con alto riesgo cardiovascular, las que de no ser controladas adecuadamente, significarán una elevada carga financiera para el sistema de salud⁵. Datos obtenidos en Estados Unidos han mostrado que, independiente de la edad, durante el primer año post IAM muere un 26% de las mujeres y un 19% de los hombres, mientras que durante los primeros cinco años fallecerá un 47% de las mujeres y un 36% de los hombres⁶.

El PRC proporciona una oportunidad altamente costo-efectiva para educar a las personas después de un episodio mórbido coronario y permitir controlar los principales factores de riesgo cardiovascular². Para pacientes post IAM se recomienda una prescripción de ejercicio físico basada en una evaluación específica de la condición física. La prescripción debe incluir frecuencia de sesiones, intensidad de los ejercicios, duración de cada uno de ellos, modalidad (entrenamiento para mejorar la capacidad cardiorespiratoria y/o fuerza muscular) y la modalidad de progresión¹. Pese a que el riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta transitoriamente durante el ejercicio vigoroso e infrecuente, en especial para personas que tienen enfermedad coronaria y son sedentarias⁷, el ejercicio físico, considerado una importante herramienta terapéutica, debe estar a cargo de un equipo con formación en rehabilitación cardiovascular y con preparación para asumir una emergencia^{2,8,9}.

Desde el año 2005, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del infarto agudo al miocardio es parte de las Garantías Explícitas en Salud. Se incorpora la garantía de acceso a prevención secundaria, lo que incluye profilaxis farmacológica; hipolipemiente, educación sobre hábitos de vida saludables, control adecuado de la hipertensión arterial y la diabetes. Sin embargo, a pesar de la evidencia disponible, la garantía de seguimiento no explicitó el acceso a un programa de ejercicio supervisado¹⁰.

En nuestro país, existen PRC basados en ejercicio físico realizados en su mayoría en instituciones privadas y con-

centrados en la Región Metropolitana¹¹. Las razones de la falta de implementación de dichos programas podrían radicar en la falta de personal entrenado, limitaciones económicas, ausencia de espacio físico y en la baja percepción del beneficio clínico o rentabilidad que se puede obtener de un PRC¹². Sin embargo, nuestro grupo de investigación recientemente publicó un estudio de evaluación económica en este ámbito¹³, concordando con lo publicado previamente en otros estudios internacionales, que señalan que la implementación de un PRC es costo-efectivo^{2,7, 14 y 15}.

El propósito de la presente publicación es estimar la tasa de costo-efectividad de una propuesta teórica de PRC basada en la evidencia y validada por expertos, que incluye ejercicio físico y consejería, entregando antecedentes que permitan su implementación de manera integral en el Sistema de Salud público chileno.

Método

En la propuesta ya publicada¹³ se realizó un estudio de costo-efectividad, considerando las recomendaciones de la Guía de Evaluación Económica del MINSAL (2013)¹⁶. Las alternativas que se compararon fueron a) Trombolisis tras un IAM y b) Trombolisis más incorporación a un PRC.

Se propuso en ese artículo un PRC según recomendaciones de la American Heart Association, la Heart Foundation (Australia), la European Society of Cardiology y el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Este programa fue realizado en base a un protocolo ambulatorio supervisado, técnicamente viable, ajustado a la realidad chilena y aprobado por un comité de expertos compuesto por kinesiólogos expertos en rehabilitación cardiometabólica y fisiología del ejercicio. Para ajustar el programa a la población objetivo se estimó la demanda anual de personas sobrevivientes a un IAM en el Servicio de Salud Metropolitano Norte (SSMN), con una población compuesta por personas mayores de 50 años, de predominio masculino, que presentan uno o más factores de riesgo cardiovascular y enfermedades metabólicas.

En el estudio realizado¹³, se consideró un horizonte temporal de un año para los costos, para dar cobertura a la demanda anual estimada y en el caso de los efectos, se consideró la sobrevivencia a 24 meses tras el PRC¹⁷. Fueron considerados como gastos directos del PRC el recurso humano y materiales audiovisuales y, como gastos indirectos, la infraestructura, equipamiento, servicios básicos y gastos administrativos. Los activos fueron valorados



según mercado, calculando el costo anual según los años de vida útil definidos por el Servicio de Impuestos Internos.

El recurso humano necesario para implementar el PRC estaba conformado por un médico con una jornada de 11 h/ semana, dos kinesiólogos (as) (una jornada 33 h/semana y una jornada de 22 h/semana), dos enfermeros (as) (una jornada 33 h/semana y una jornada de 22 h/semana), un nutricionista (2 h/semana) y un psicólogo clínico con una jornada de 11 h/semana. Sus remuneraciones fueron estimadas según la ley 18.834 para profesionales de categoría B y la ley 19.664 para los de categoría A.

La propuesta de PRC estaba compuesta por tres sesiones semanales de entrenamiento de la capacidad cardiorrespiratoria, donde la intensidad era 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima obtenida en el test de esfuerzo durante las 3 primeras semanas y de 70-80% en las últimas 5 semanas del programa, con una duración de 60 min, aproximadamente. Por otra parte con el objetivo de aumentar la fuerza muscular, en el PRC dos veces por semana se propuso realizar ejercicios con 12 a 15 repeticiones a un nivel de esfuerzo de fatiga moderada, 1-3 series de 8-10 ejercicios de grupos musculares de extremidades superiores e inferiores.

El PRC, además, tenía 9 talleres grupales orientados hacia la modificación de estilos de vida/hábitos y control del estrés, 1 taller con enfoque de género (exclusivo para mujeres) y 2 consejerías individuales.

Para estimar la eficacia en la reducción de la mortalidad, primero se estimaron los años perdidos por muerte prematura (AVPMP) basados en la estadística nacional de mortalidad tardía post-trombolisis. La reducción de la mortalidad tardía asociada al PRC, nos permitió estimar los Años de Vida Ganados (AVG) secundarios a la intervención, como indicador unidimensional de efectividad. La relación entre AVG y los costos diferenciales se utilizó para estimar la Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI o ICER en inglés).

El índice de costo-efectividad, fue clasificado según las recomendaciones que el MINSAL realiza para este tipo de estudios¹⁶. Si bien esta clasificación se utiliza para estudios que expresan sus resultados en indicadores multidimensionales, como los AVAC (años de vida ajustados por calidad) y AVAD (años de vida ajustados por discapacidad), consideramos que el PIB per cápita es un umbral aceptable para AVG.

Se analizó la estimación de la demanda mediante el análisis bivariado de la incidencia y la letalidad del IAM. Los valores de variabilidad consideran las tendencias de

incidencia y letalidad a 6 años¹⁸. Se efectuó un análisis univariado de los cambios de incidencia, letalidad, derivación y eficacia del PRC y su impacto sobre los resultados (AVG e ICER).

Finalmente, se realizó un Análisis de Sensibilidad de tres escenarios, que considera: 1) menor derivación documentada (15%) y adherencia de 50%; 2) derivación y adherencia de 50% y 3) derivación 50% y adherencia 100%.

Resultados

Dado que la alternativa B incluye la alternativa A (trombolisis post IAM), se realizó un costeo incremental, es decir, sólo considera la diferencia atribuida a la implementación de un PRC. Así, el costo anual de implementación del PRC, incluyendo la infraestructura para funcionar a capacidad máxima, fue calculado en \$64.407.065 CLP. Mientras que de los 218 pacientes que ingresaron con diagnóstico de IAM se estima que habrían sobrevivido 112. Por lo que el costo por persona atendida es de \$575.063 CLP.

Con base en los datos de mortalidad asociada a IAM descritos en el Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (MINSAL 2011) y la tasa de mortalidad tardía (2 años) tras una trombolisis¹⁹, se estimó que la suma de AVPMP para ambos géneros fue de 558,4.

Dado que los estudios avalan que un PRC puede disminuir la mortalidad tardía hasta en un 25%, la suma de los AVPMP de ambos sexos caería a 418,8. O visto desde otra perspectiva, se ganan 135,53 años (AVG) por haber participado en el PRC respecto a la expectativa de supervivencia que habrían tenido las personas tratadas exclusivamente con un tratamiento trombolítico tradicional. Este cambio sería consecuencia de las mejoras en la condición física y cambios en los estilos de vida estimados con base en las publicaciones previas.

Así la relación entre el costo incremental de un PRC y los AVG nos entrega un ICER de \$475.209 CLP. En un plano cartesiano de costo efectividad (Figura 1), el ICER obtenido se posiciona en el cuadrante superior derecho, donde con mayores costos hay mayor efectividad, por lo tanto, la elección de implementar un PRC dependerá de la máxima disposición a pagar (o aceptar) por los efectos en la supervivencia. Usando el PIB per cápita como umbral de referencia, el ICER es menor al PIB per cápita 2013 (USD\$ 15.764 según datos de Banco Mundial), por lo cual la intervención parece ser muy costo efectiva.

Según un estudio nacional, la incidencia en 6 años, aumentó 9,2% en el grupo entre 55 y 64 años, mientras que el grupo entre 65 y 74 años disminuyó 11,3%. Se

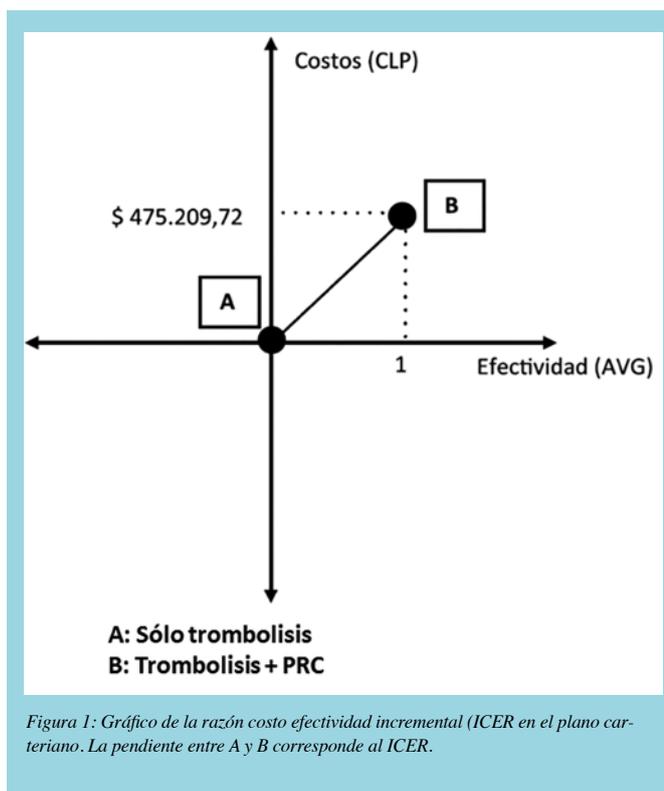


Figura 1: Gráfico de la razón costo efectividad incremental (ICER en el plano cartesiano). La pendiente entre A y B corresponde al ICER.

consideró un cambio anual proporcional. En cuanto a la letalidad, disminuyó 0,7% por año considerando todos los grupos etarios¹⁸. Con base en estos datos se consideró que la máxima demanda anual fluctuaría entre 95 y 122, valores menores que la capacidad máxima estimada para el programa modelo (260 personas). Sin embargo, si incidencia y letalidad cambiaran simultáneamente, la demanda (291 personas) sobrepasaría la capacidad total del centro al sexto año.

El Análisis de Sensibilidad Univariante consideró la variabilidad de los parámetros incidencia, letalidad, derivación y eficacia. De ellos el factor más influyente es el cambio en la derivación, estimando una efectividad de 54,21 AVG (40% de derivación) y de^{20,32} AVG (15% de derivación). De acuerdo a estos datos, el ICER en el peor de los casos alcanzaría un valor de \$3.168.141,5/ AVG. Esto corresponde a 40,66% del PIB per cápita del 2013 lo que continúa siendo muy costo efectivo.

Finalmente, en el mejor de los escenarios, vale decir un 100% de derivación y un 50% de adherencia, los AVG disminuyen a 67,5 AVG, con una ICER de \$954.522/ AVG, lo que corresponde a 12,25% del PIB per cápita 2013. Pero si la derivación fuera de sólo un 15% y la adherencia se mantuviera en el 50%, los AVG obtenidos sólo serían de 10,1 AVG, con un ICER de \$6.636.480/

AVG, lo que representa 81,66% del PIB per cápita 2013.

Discusión

En un escenario donde los seguros de salud siguen mostrando una tendencia a pagar por prestación y los esfuerzos por contener costos parecieran insuficientes para detener la tendencia creciente del gasto en salud, se hace necesario que las intervenciones en salud sean costo-efectivas, en especial si el foco de ellas es la prevención.

Los resultados de este estudio señalan que el costo de sumar una año de vida alcanza aproximadamente el 6% del PIB per cápita chileno según fuentes del Banco Mundial del año 2013, lo que significa que el ICER de un PRC basado en la evidencia disponible parece ser ampliamente costo-efectivo para el país. Resultados que se mantendrían pese a que la derivación cayera desde 20% (datos sin publicar) al 15%, en cuyo caso el ICER alcanzaría un 40,7% del PIB per cápita.

Este estudio sólo consideró el impacto de la mortalidad en la estimación de los AVG. Sin embargo, la evidencia disponible avala que los PRC además tienen un impacto positivo sobre la calidad de vida, la capacidad aeróbica máxima y los factores de riesgos asociados a la enfermedad coronaria^{20, 21}, el cual puede ser objetivado por medio de estudios que cuantifiquen o estimen los Años de Vida Ajustados por Calidad (QALY) y/o Años de Vida Ajustado por Discapacidad (DALY), beneficios que sin duda podrían sumarse a los AVG revelados por el presente estudio.

Consideramos que al incluir en los costos netos (diferencia entre gastos y ahorros/ganancias) sólo aquellos asociados al PRC, excluyendo el ahorro atribuible a la disminución de la tasa de re-infarto y la hospitalización subsecuente^{22, 23}, los costos totales podrían estar sobreestimados.

Dado que los Objetivos Sanitarios vigentes contemplan un aumento de un 10% de la sobrevida al primer año del IAM, consideramos que a la luz de la evidencia y de los resultados de este estudio, pareciera recomendable la incorporación de manera explícita de un PRC de enfoque integral en la Guías Clínicas, de manera de sumar el ejercicio físico como una herramienta terapéutica en el tratamiento de la enfermedad coronaria y en la prevención del re-infarto, apalancando así el cumplimiento de esta meta. Finalmente, la evidencia apunta a que grupos de personas con un perfil de riesgo mayor pueden obtener mayor beneficio de un PRC²⁴, así individuos con hipertensión arterial y diabetes tipo II podrían beneficiarse de forma



significativa²⁵. Es necesario desarrollar nuevos estudios con pacientes que determinen la efectividad y costos asociados, tanto desde la perspectiva del sistema de salud como de los usuarios/as y sus familias. Por lo tanto, sugerimos la implementación de un programa piloto.

Agradecimientos

A los kinesiólogos que participaron en la revisión y corrección del programa modelo: Claudia Román, Klga.

Especialista Cardiovascular acreditada DENAKE, Complejo Hospitalario San José; Manuel Alvear, Klgo. Especialista Fisiología Aeroespacial, Universidad del Desarrollo y Karen Rouliez, Klga. Programa de Rehabilitación Cardíaca HCUCH, y docente del Diplomado en Kinesiología Cardiorespiratoria. Y a los consultores del área economía; Sylvia Galleguillos, Directora IAS Facultad de Economía y Negocios, Universidad de Chile, y Marianela Castillo, Economista MINSAL.

Referencias

1. BALADY G, WILLIAMS M, ADES P, BITTNER V, COMOSS P, FOODY J, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils o. *Circulation* 2007; 115: 2675-82
2. ROMERO T. La rehabilitación cardíaca como punto de partida en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. *Rev Med Chile [revista en la Internet]*. 2000 agosto. Citado el 31 de marzo de 2013; 128: 923-34.
3. ANDERSON L, OLDRIDGE N, THOMPSON DR, ZWISLER AD, REES K, MARTIN N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1-12.
4. DEIS. Serie de Mortalidad por causas 2000-2010. Actualizado el 2012 Ministerio de Salud, Secretaría de Salud Pública. Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (ENT). Recuperado septiembre 2012. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/vent/VENT_Mercosur_FINAL_17092011.pdf
5. MEHTA LS, BECKIE TM, DEVON HA, GRINES CL, KRUMHOLZ HM, JOHNSON MN, et al. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 916-47.
6. YU CH-M, LAU CH-P, CHAU J, MCGHEE S, KONG S-L, MAN-YUNG CHEUNG B, et al. A Short Course of Cardiac Rehabilitation Program is Highly Cost Effective in Improving Long-Term Quality of Life in Patients With Recent Myocardial Infarction or Percutaneous Coronary Intervention. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2004; 85: 1915-22.
7. FLETCHER G, BALADY G, EZRA A, CHAITMAN B. Exercise Standards for testing and training: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 104, 1.694-1.740.
8. HUNT SH, BAKER D, CHIN M, CINQUEGRANI M, FELDMAN A. ACC/AHA Guidelines for evaluation and management of chronic heart failure in adult. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2001; 104, 2.996-3.007.



9. MINISTERIO DE SALUD, SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA. Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (ENT). Recuperado Noviembre 2016. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Infarto-Agudo-del-Miocardio.pdf>
10. SANTIBÁÑEZ C, PÉREZ-TÉRCIC C, LÓPEZ-JIMÉNEZ F, CORTÉS-BERGODERI M, ARAYA MV, BURDIAT G. Situación actual de la rehabilitación cardiaca en Chile, Rev Med Chile 2012; 140: 561-568.
11. KORENFELD Y, MENDOZA-BASTIDAS C, SAAVEDRA L, MONTERO-GÓMEZ A, PEREZ-TERZIC C, THOMAS RJ, et al. Current status of cardiac rehabilitation in Latin America and the Caribbean. Am Heart J. 2009; 158: 480-7.
12. LOPEZ P, REBOLLEDO J, GÓMEZ J. Costo efectividad de un programa de rehabilitación cardiovascular modelo para personas post infarto agudo al miocardio en el Servicio de Salud Metropolitano Norte. Rev Med Chile 2016; 144: 456 – 464.
13. TAYLOR R, WATT A, DALAL H, EVANS P, CAMPBELL J, READ K, et al. Home-based cardiac rehabilitation versus hospital-based rehabilitation: A cost effectiveness analysis. International Journal of Cardiology, 2007; 119: 196-201.
14. BRIFFA T, ECKERMAN S, GRIFFITHS A, HARRIS P, HEALTH M, FREEMAN S, DONALDSON L, et al. Cost-effectiveness of rehabilitation after an acute coronary event: a randomisedcontrolled trial. Medical Journal of Australia, 2005; 183: 450-455
15. Ministerio de Salud. Guía metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile, 2013.
16. LAWLER P, FILION K, EISENBERG M. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J, 2011; 162: 571-584.
17. NAZZAL C. Y ALONSO F. Incidencia y letalidad por Infarto Agudo al Miocardio en Chile: 2001 - 2007. RevMed Chile 2011; 139: 1253-1260.
18. MARTÍNEZ A, NAZZAL C, FAJURI N, BARRA L, MAYERSON A, CAVADA G, et al. Mortalidad post infarto del miocardio en Chile: Comparación de los registros de angioplastia primaria versus trombolisis. Rev Chil Cardiol 2010; 29: 29-36.
19. COLIN W, ALISON E. Cardiac rehabilitation and quality of life: A systematic review. International Journal of NursingStudies 2012; 49: 755-771.
20. GRIFFO R, AMBROSSETTI M, TRAMARIN R, FATTIROLI F, TEMPORELLI P, VESTRI A, et al Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation after coronary revascularization and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS Survey. International Journal of Cardiology (2012/ in press)
21. ALVEAR S, CANTEROS J, RODRÍGUEZ P. Estudio retrospectivo de costos de tratamientos intensivos por paciente y día cama. RevMed Chile 2010; 138: 558-566
22. ALVEAR S, CANTEROS J, JARA J, RODRÍGUEZ P. Costos reales de tratamientos intensivos por paciente y día cama. RevMed Chile 2013; 141: 202-208
23. SCHWAAB B, WALDMANN A, KATALINIC A, SHEIKHZADEH A, RASPE H. In-patient cardiac rehabilitation versus medical care - a prospective multicenter controlled 12 months follow-up in patients with coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011; 18:581-6.
24. O'CONNOR C., WHELLAN D., LEE K., KETEVIAN S., COOPER L., ELLIS S., et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure HF-ACTION Randomized Controlled Trial. JAMA. 2009; 301:1439-1450.



Aneurisma del seno de valsalva: presentación de tres casos

Nicolás González^{1,2}, Emilia Schlack³, Pablo Flores⁴, Carlos Astudillo^{2,5}

1 Servicio de Medicina Interna Hospital Carlos Van Buren

2 Universidad de Valparaíso

3 Unidad de Emergencia Adulto Clínica Reñaca

4 Unidad de Medicina Intensiva Hospital Carlos Van Buren

5 Unidad de Cardiología Hospital Carlos Van Buren

Recibido el 7 de noviembre 2016 / Aceptado el 27 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 249-254

Resumen:

Se presentan 3 casos de Aneurisma de Seno de Valsalva. Se describen las características clínicas y los métodos diagnósticos. Se discute el manejo clínico y, especialmente, la indicación quirúrgica.

Aneurysm of Sinus of Valsalva: report of 3 cases and review

Three cases of Aneurysm of Sinus of Valsalva are reported. The clinical characteristics and diagnostic methods are described, Clinical management, mainly the indication for surgery is discussed.

Keywords: Sinus of Valsalva, aneurysm; cardiac surgery

Correspondencia:
Nicolás González D.
nicolas.gonzalez.d@gmail.com

Los senos de Valsalva son dilataciones de la pared aórtica localizadas entre el anillo valvular aórtico y la unión sinotubular. Su localización está en relación con las arterias coronarias, por lo que se designan como seno coronario izquierdo, co-coronario derecho y seno no coronario. El aneurisma del seno de Valsalva es una dilatación del mismo ocasionada por falta de continuidad entre la capa media de la pared aórtica y el anillo valvular^{1,2,4-6}.

Los aneurismas del seno de Valsalva son una condición infrecuente, reportada en 0.14 a 0.23% de pacientes en series de estudios quirúrgicos occidentales^{4,5}. La etiología más frecuente es congénita, aunque puede ser de origen adquirido (trauma, infección o enfermedad degenerativa)¹⁻³.

Comúnmente, coexiste con otras malformaciones como la comunicación interven-tricular (CIV), anomalías de la válvula aórtica y coartación de la aorta⁷. Los pacientes afectados pueden no presentar síntomas durante largo tiempo, mientras el aneurisma esté íntegro, pudiendo evolucionar con insuficiencia cardíaca (IC) progresiva en incluso debutar como muerte súbita si éste se perfora^{1,8,9}. Los aneurismas no rotos son lesiones en general asintomáticas, en las que se sugiere el monitoreo continuo, indicando cirugía sólo si se demuestra expansión aneurismática, rotura o infección. Sin embargo, el riesgo potencial de rotura, insuficiencia cardíaca, embolia y muerte súbita, ha hecho que algunos autores consideren la reparación quirúrgica aun si es asintomático o se detecta por accidente^{1,3,4}.

A continuación, se presenta una serie de 3 casos de pacientes con diagnóstico de aneurisma del seno coronario derecho roto a cavidades derechas, seguido de un caso de aneurisma del seno de Valsalva no coronario roto hacia aurícula derecha, que fueron resueltos quirúrgicamente, y que ilustran la importancia del diagnóstico y manejo oportuno, así como el seguimiento a largo plazo.

Casos Clínicos

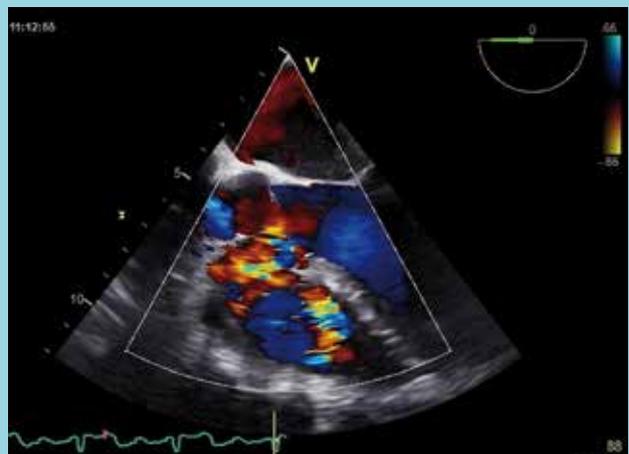
Caso 1

Paciente de 49 años, asintomático, sin antecedentes cardiológicos ni factores de riesgo cardiovascular conocidos. En examen médico de rutina se pesquisó soplo sistólico continuo en focos de la base, sin irradiación, sin otros hallazgos relevantes al examen físico. Un ecocardiograma doppler color mostró la presencia de un aneurisma del seno de Valsalva derecho con fístula al tracto de salida del ventrículo derecho (VD), sin repercusión en el VD (Fig. 1). Se complementó estudio con ecocardiograma transesofágico 3D, que confirmó la presencia de

Figura 1: Ecocardiograma doppler color que muestra la presencia de un aneurisma del seno de Valsalva derecho con fístula al tracto de salida del VD



Figura 2: Ecocardiograma transesofágico 3D que muestra la presencia de un aneurisma del seno de Valsalva derecho roto hacia VD



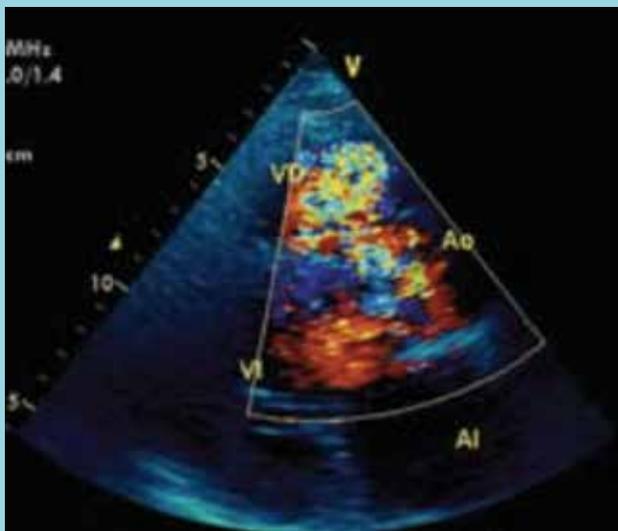
aneurisma de 14mm del seno de Valsalva derecho, roto hacia el ventrículo derecho, con gradiente máxima de 148mmHg, y con función sistólica preservada (FE 74%) (Fig. 2-3). En reunión clínica cardioquirúrgica, se decidió la resolución quirúrgica del aneurisma, la cual se realizó sin incidentes. A la fecha, el paciente evoluciona de forma asintomática y en buenas condiciones.



Figura 3: Ecocardiograma transesofágico 3D que muestra la presencia de un aneurisma del seno de Valsalva derecho roto hacia VD



Figura 4: Ecocardiograma doppler color que muestra la presencia de un aneurisma del seno de Valsalva derecho roto hacia VD



Caso 2

Paciente de 32 años, con diagnóstico de síndrome de Down, sin otros antecedentes mórbidos. El año 2001 presenta historia de disnea progresiva llegando a ser de

reposo, asociada a expectoración hemoptoica, constatándose la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva CF IV. El estudio ecocardiográfico demostró un aneurisma del seno de Valsalva derecho, roto hacia VD, con hipertensión pulmonar severa. El doppler mostró un reflujo severo hacia VD. A nivel tricuspídeo presentó reflujo severo con gradiente máxima de 100mmHg y presión sistólica de arteria pulmonar de 110mmHg (Fig. 4). Se decidió tratamiento quirúrgico resecando el aneurisma y reparando la fístula a VD. Evolucionó inicialmente con apoyo de drogas vaso activas y ventilación mecánica, que se retiraron rápidamente. Se manejó con tratamiento depleitivo evolucionando satisfactoriamente hasta ser dada de alta.

Figura 5: Ecocardiograma transesofágico 3D que muestra un aneurisma del seno de Valsalva no coronario que protruye hacia la aurícula derecha



Figura 6: Ecocardiograma transesofágico 3D que muestra un aneurisma del seno de Valsalva no coronario que protruye hacia la aurícula derecha





Un ecocardiograma de control mostró pequeño shunt a nivel de la reparación quirúrgica del seno de Valsalva hacia VD, insuficiencia aórtica leve, insuficiencia tricuspídea severa con gradiente máxima de 31mmHg, hipertensión pulmonar leve, y función sistólica preservada. A la fecha la paciente se mantiene en buenas condiciones generales, asintomática desde el punto de vista cardiovascular.

Caso 3

Paciente de 21 años, con antecedentes de CIV y displasia aórtica diagnosticada en la infancia. El año 2002 se realizó ecocardiograma de control que mostró CIV en restricción, con dilatación de la raíz aortica y pulmonar, con válvulas aurículo-ventriculares (AV) hiperlaxas y prolapsantes. El paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista cardiovascular. Al examen físico destacaba ritmo cardíaco regular, con soplo sistólico mayor en focos derechos, sin otros hallazgos relevantes. Por sospecha de síndrome de Marfán v/s Ehlers Danlos, se derivó para evaluación genética, descartando ambos diagnósticos. Evolucionó posteriormente con CIV parcialmente cerrada por tejido tricuspídeo, persistiendo en controles ecocardiográficos la dilatación de la raíz aortica y redundancia de las válvulas AV, con prolapso y mínima insuficiencia. Se manejó con propranolol encontrándose siempre asintomático. El año 2016 se realizó ecocardiograma que mostró aneurisma del seno de Valsalva no coronario de 17x17mm, que protruye hacia la aurícula derecha, con dimensiones normales del ventrículo izquierdo y función sistólica conservada (FE 79%) (Fig 5 y 6). Se observó, además, CIV subaórtica con flujo de izquierda a derecha y gradiente máxima de 88mmHg. En reunión cardioquirúrgica, se decidió la resolución quirúrgica del aneurisma, la cual está pendiente hasta la fecha.

Discusión

Los aneurismas del seno de Valsalva son malformaciones congénitas o adquiridas poco frecuentes, que se originan por la dilatación progresiva de un área débil en la unión de la aorta con el corazón^{1,2}. Los adquiridos son secundarios a traumas, endocarditis o sífilis, o a procesos de envejecimiento. Los congénitos son los más frecuentes, y obedecen a una falla en la fusión de la capa media de la aorta con el esqueleto fibroso del corazón lo cual proporciona la base para su desarrollo^{2,3}.

Es una enfermedad rara, se ha reportado en 0.09% en una serie de autopsias, en 0.14 a 0.23% en estudios

quirúrgicos occidentales y en 0.46 a 3.5% en estudios orientales^{4,6}.

El seno coronario derecho se afecta con mayor frecuencia seguido del seno no coronario y en raras ocasiones el seno coronario izquierdo⁷. Se asocian con otras cardiopatías, comunicación interventricular en 30 a 60% y anomalías de la válvula aortica, tales como la insuficiencia aórtica (20 a 30%), válvula bicúspide (10%), estenosis aórtica (6.5%), así como estenosis pulmonar (9.7%), coartación (6.5%), persistencia de conducto arterioso (3.2%), insuficiencia tricuspídea (3.2%) y defec-to interatrial. La frecuencia de rotura del aneurisma del seno de Valsalva varía según su localización: 60% en el seno derecho, 42% en el no coronario y 10% en el seno izquierdo⁷. La rotura puede ser espontánea, después de trauma, ejercicio físico extremo o de endocarditis⁵. La rotura de un aneurisma del seno de Valsalva ocurre principalmente al ventrículo derecho (60%), aurícula derecha (29%), atrio izquierdo (6%), ventrículo izquierdo (4%) o pericardio (1%). La rotura extra cardíaca es rara, comúnmente fatal, ocurre hacia el pericardio o al espacio pleural y es más frecuente en los aneurismas del seno de Valsalva adquiridos^{4,5,7}.

La historia natural es evolutiva. Primero el aneurisma protruye sin causar alteración alguna, el prolapso avanza, crece y, aún sin rotura, puede ocasionar daños obstructivos por su tamaño, tanto en tracto de salida del VD, de entrada, o por compresión coronaria⁸.

Eventualmente, la rotura ocurre y da como resultado casi siempre un cortocircuito de izquierda a derecha cuya magnitud dependerá del área de rotura; cuando es muy grande, la sobrecarga aguda puede conducir a la insuficiencia cardíaca y en ocasiones a la muerte. La muerte súbita está asociada a la rotura del aneurisma en el saco pericardio o por disección del septum interventricular que provoca lesión del tejido de conducción y bloqueo auriculoventricular completo⁹. La mayoría de los enfermos no tiene síntomas hasta que aparece la rotura, habitualmente entre la segunda y tercera década de la vida. El cuadro clínico puede ser de dolor torácico agudo o insuficiencia cardíaca¹⁰. Los enfermos sin rotura pueden pasar un sin número de años sin manifestaciones clínicas y su aneurisma puede ser hallazgo de autopsia¹.

La exploración física de los enfermos con aneurisma roto típicamente presenta un soplo continuo en mesocardio, sin embargo, puede auscultarse sólo un soplo expulsivo o un soplo expulsivo combinado con un soplo diastólico. Los aneurismas no rotos generalmente no provocan soplo alguno a menos que produzcan obstrucción significativa del tracto de salida del VD, en cuyo caso puede auscultar-



Tabla 1

Clasificación para los aneurismas del seno de Valsalva propuesta por Sakakibara y Konno	
Tipo I	Conecta el SV derecho y el tracto de salida del ventrículo derecho debajo de la válvula pulmonar
Tipo II	Conecta el SV derecho y el ventrículo derecho en la crista supraventricularis
Tipo IIIa	Conecta el SV derecho y la aurícula derecha
IIIv	Conecta la zona posterior del SV derecho y el ventrículo derecho
IIIa+v	Conecta el SV derecho y ambos, aurícula derecha y ventrículo derecho
Tipo IV	Conecta el SV no coronario y la aurícula derecha

SV = seno de Valsalva.

se un soplo expulsivo pulmonar.

Se han descrito casos de compresión de la arteria coronaria que provoca infarto del miocardio, en ocasiones fatal. El aneurisma del seno de Valsalva también se ha descrito como asiento de endocarditis infecciosa¹¹. Habitualmente la instalación de los síntomas es gradual. Los síntomas más comunes son fatiga (45%), disnea (36%), dolor torácico (19%), palpitaciones (5%), más de un síntoma (24%), inicio con cuadro de endocarditis infecciosa (6%), asintomático con hallazgo de soplo (21%)^{11,12}.

El diagnóstico puede ocurrir a cualquier edad, con un promedio de 39 años⁷.

La única clasificación formal para los aneurismas del seno de Valsalva es la propuesta por Sakakibara y Konno en 1962, consistente en cuatro tipos según el seno coronario afectado y la zona en la que protruyen o se rompen (Tabla 1)⁷.

Los hallazgos electrocardiográficos en aneurisma del seno de Valsalva roto son hipertrofia ventricular, eje eléctrico hacia la derecha y fibrilación auricular. En aneurismas del seno de Valsalva no rotos por lo general son normales, a menos que el aneurisma comprima el nodo o sus ramas atrio ventriculares, generando bloqueo completo u otras alteraciones de la conducción auriculoventricular^{4,13,14}.

La ecocardiografía transtorácica y transesofágica tiene una certeza diagnóstica de 75 y 90% respectivamente para los aneurismas del seno de Valsalva rotos y no rotos, permitiendo discriminar el tamaño, seno de origen, punto de terminación, severidad, mecanismo de la insuficiencia valvular, presencia de anomalías cardíacas o vasculares asociadas, así como la orientación de la conducta

quirúrgica^{4,13,15}.

En los pacientes que presentan aneurisma de seno de Valsalva roto no intervenido, se ha reportado una supervivencia media de 3.9 años. Estos reportes apoyan la necesidad de una intervención quirúrgica temprana. Por otro lado, los resultados quirúrgicos de la reparación del seno de Valsalva roto muestran una supervivencia mayor del 90% a los veinte años³.

La corrección puede realizarse mediante aortotomía, desde el interior de la estructura involucrada o ambas: desde la aorta y desde el interior del corazón. Este abordaje combinado es el más efectivo y el más usado porque permite la resección intra cardíaca del aneurisma, el cierre del defecto septal ventricular y la reparación de la válvula aórtica si es necesario. En los enfermos con aneurisma no roto, sintomáticos, y sin datos de obstrucción, la indicación quirúrgica es discutible y en esto contribuye el hecho de que se desconoce su evolución natural a largo plazo^{12,16,17}.

Los aneurismas del seno de Valsalva no rotos que producen arritmias malignas, infección, obstrucción de arterias coronarias o de tractos de salida ventriculares, tienen indicación quirúrgica^{4,13,18}.

La velocidad de progresión del aneurisma es un factor a considerar en la decisión. Por lo tanto, la presencia de un aneurisma del seno de Valsalva no roto aun si es asintomático o detectado incidentalmente, es una indicación de intervención quirúrgica en la mayoría de los casos¹⁸. En los últimos años ha surgido como nueva alternativa el cierre percutáneo, con múltiples reportes de casos individuales o series de casos con buenos resultados a corto y mediano plazo^{3,19,20}.



Referencias

1. SHU S, HUNG C, HOW S, CHANG H, WANG STSAI C, et al. Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva in Oriental patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 288-298.
2. GOLDBERG N, KRASNOWN. Sinus of Valsalva aneurysms. *Clin Cardiol.* 1990; 13: 831-836.
3. RENDON J, DUARTE N. Aneurisma del seno de Valsalva roto. Presentación de un caso evaluado con ecocardiografía tridimensional en tiempo real. *Rev Colomb Cardiol.* 2011; 18: 154-157.
4. OTT D. Aneurysm of the sinus of Valsalva. *Cardiac Surg Ann.* 2006; 9: 165-176
5. STEVES W. Congenital heart surgery nomenclature and database project: aortic aneurysm, sinus of Valsalva aneurysm, and aortic dissection. *Ann Thoracic Surg.* 2000; 69: S147-S163.
6. VAUTRIN E, BARONE-ROCHETTE P, PHILIPPE J. Rupture of right sinus of Valsalva into right atrium: ultrasound, magnetic resonance, angiography and surgical imaging. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008; 101: 501-502.
7. GALICIA M, MARÍN B, MERCADO O, ESPINOZA S, MARTÍNEZ M, VILLAL-PANDO E. Aneurisma del seno de Valsalva roto. Informe de casos y revisión de la literatura. *Cir Ciruj.* 2009; 77: 473-477.
8. BUKLEY B, HUTCHING G, ROSE R. Aortic sinus of Valsalva aneurysm simulating primary right sided valvular heart disease. *Circulation* 1975; 52: 696-699
9. PERLOFF J. Congenital Aneurysms of the Sinuses of Valsalva. 4th Ed. The clinical recognition of congenital heart disease. Philadelphia, WB Saunders Co; 1994: 417-228.
10. SAWYERS J, ADAMS J, SCOTT H. Surgical treatment of aneurysm of aortic sinus with aorticoatrial fistula. *Surgery.* 1957; 41: 26-31.
11. MOUSTAFA S, MOOKADAM F, COOPER L, ADAM G, ZEHR K, STULAK J, et al. Sinus of Valsalva aneurysms - 47 years of single center experience and systematic overview of published report. *Ann J Cardiol* 2007; 99: 1159-1164
12. YAN F, HUO Q, QIAO J, MURAD V, MA S. Surgery for sinus of Valsalva aneurysm: 27 - year experience with 100 patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008; 16: 361-365.
13. MISSAULT L, CALLENS B, TAEYMANS Y. Echocardiography of sinus of Valsalva aneurysm with rupture into the right atrium. *Int J Cardiol.* 1995; 47: 269-272.
14. DONG C, YUWU Q, TANG Y. Ruptured sinus of Valsalva aneurysm: a Beijing experience. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1621-1624.
15. VÁSQUEZ C, ERDMENGER J, ROLDÁN F, ROMERO A, VARGAS J. Valoración ecocardiográfica bi y tridimensional de aneurisma no roto del seno de Valsalva. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75: 148-153.
16. VAN SON J, DANIELSON G, SCHAFF H, ORZULAK T, EDWARDS W, SEWARD J. Long-term outcome of surgical repair of ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *Circulation.* 1994; 90: II20.
17. HUGHES G, SWAMINATHAN M, WOLFE W. Reimplantation technique (David operation) for multiple sinus of Valsalva aneurysm. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: e14-16.
18. REGUEIRO M, PENAS M, LÓPEZ V, CASTRO A. Aneurisma del seno de Valsalva como causa de un infarto agudo al miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 77-79.
19. KIRAN N, MISHRA N, KERKAR P. Percutaneous closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm and atrial septal defect. *J Invasive Cardiol.* 2010; 22: E82-E85.
20. SIVADASANPILLAI H, VALAPARAMBIL A, SIVASUBRAMONIAN S, MAHA-DEVAN K, SASIDHARAN B, et al. Percutaneous closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysms: intermediate term follow-up results. *Euro Intervention.* 2010; 6: 214-219.



Pericarditis Constrictiva, siempre un desafío diagnóstico

Julián Vega, René Hameau, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Rodrigo Saavedra, Paul McNab, Ricardo, Zalaquett.

División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 20 de noviembre 2016 / Aceptado el 20 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 255-261

Resumen: Reportamos el caso de un hombre de 52 años, con antecedente de larga data de dolor torácico, estudiado el año 2005 con una coronariografía que descarta lesiones en las arterias epicárdicas. Se agrega luego de forma progresiva dolor y distensión abdominal. Sin controles hasta el año 2015, cuando se realiza una endoscopia digestiva alta que no objetiva hallazgos patológicos, encontrándose el paciente en fibrilación auricular e iniciando terapia. A fines del 2016 por persistencia y aumento de las molestias se hospitaliza en nuestro centro para estudio. Se realiza una ecocardiografía que evidencia; severa dilatación bi-auricular, buena función global y segmentaria bi-ventricular y un movimiento de rebote protodiástolico que aumentaba notoriamente en inspiración a nivel del septum interventricular. El pericardio se

encontraba engrosado e hiperrefringente de forma difusa, con falta de deslizamiento entre sus hojas y movimiento en bloque de los tejidos blandos adyacentes. Presentaba además comportamiento reverso del anillo mitral al Doppler tisular y la vena cava inferior se encontraba dilatada y sin variación con el ciclo ventilatorio. Un sondeo cardíaco izquierdo y derecho descarta lesiones coronarias y corrobora la fisiología constrictiva. Se amplía el estudio con una tomografía computada de tórax que informa engrosamiento difuso y extensa calcificación del pericardio, además de signos de daño hepático crónico. Se realiza una pericardiotomía exitosa, los hallazgos del intraoperatorio e histopatológicos confirman el diagnóstico de pericarditis constrictiva calcificada. El paciente es dado de alta al quinto día postoperatorio sin incidentes.

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



Constrictive Pericarditis. Always a diagnostic challenge

We report the case of a 52 y.o. male, with longstanding history of chest pain. Coronariography performed in 2005 showed normal coronary arteries. In the following years he developed progressive abdominal bloating and pain, upper gastrointestinal endoscopy was normal, but atrial fibrillation was diagnosed initiating therapy. During the year 2016 symptoms got worse, being admitted to our hospital. Echocardiography revealed severe bi-atrial enlargement, preserved bi-ventricular function, and a paradoxical bouncing motion of the interventricular septum which augmented during inspiration (septal bounce). The pericardium was thickened with absence of normal sliding between its layers, and trac-

tion of adjacent soft tissues was observed. Mitral ring tissue Doppler showed reversal of lateral and medial e' velocities. Inferior vena cava was dilated with no respiratory variation. Cardiac catheterization was consistent with constrictive pericarditis. Computed tomography confirm extensive pericardial calcification and thickness and found signs of chronic liver disease. Uneventful pericardiectomy was performed, intraoperative and histological findings confirm the diagnostic of calcified pericardial constriction, being discharged on the fifth day post-surgery.

Key words: Pericarditis, Constrictive. Heart failure. Pericardiectomy

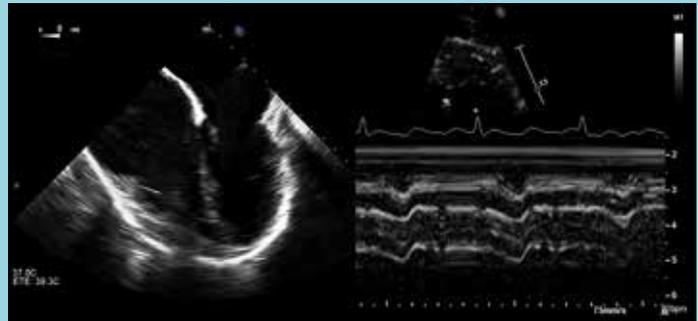


Caso

Reportamos el caso de un hombre de 52 años, con el antecedente de larga data de dolor torácico frente a esfuerzos moderados y que cedía con reposo, estudiado el año 2005 con un test de esfuerzo que resulta positivo para insuficiencia del riego coronario por infradesnivel del segmento ST, realizándose una coronariografía que descarta lesiones en las arterias epicárdicas. Permanece sin controles hasta el año 2015, cuando nota aparición progresiva de distensión y dolor abdominal, evaluado con endoscopia digestiva alta que no reporta hallazgos patológicos, durante el procedimiento se pesquiza en fibrilación auricular, iniciando Amiodarona y Rivaroxaban. Se realiza una ecocardiografía transtorácica (ETT) que informa: dilatación bi-auricular moderada, buena motilidad global y segmentaria biventricular y ausencia de valvulopatías. Durante el año 2016 las molestias descritas se intensifican; con reaparición del dolor torácico frente a esfuerzos leves (caminar 1 cuadra) y aumento de la distensión abdominal. Hospitalizándose en nuestro centro para estudio. Al ingreso se presenta eupneico, normotenso, en fibrilación auricular con FC 90 l.p.m., yugulares ingurgitadas a 45°, con parcial colapso inspiratorio y sin otros hallazgos relevantes.

Los exámenes de laboratorio estaban dentro de rangos normales (hemograma, perfil bioquímico, función renal y perfil hepático). Se inicia el estudio con una ecocardiografía transtorácica (ETT), que debido a la muy mala calidad de las ventanas acústicas, se complementa con una ecocardiografía transesofágica (ETE) (Imagen 1 panel izquierdo), en la que se evidencia una severa dilatación bi-auricular con contraste espontáneo en su interior, un ventrículo izquierdo y derecho de dimensiones normales con buena función global y segmentaria. Distinguiéndose a nivel del septum interventricular un movimiento de “rebote” protodiastólico (“septal bounce”), fenómeno que aumentaba notoriamente en inspiración. El pericardio se encontraba engrosado e hiperrefringente de forma difusa, con falta de deslizamiento entre sus hojas y movimiento en bloque de los tejidos blandos adyacentes al pericardio (Imagen 1 panel derecho). El anillo mitral al Doppler tisular presentaba un comportamiento reverso (mayores velocidades del anillo medial por sobre el lateral) (Imagen 2) y la vena cava inferior se encontraba dilatada y sin variación con el ciclo ventilatorio. La variabilidad de las velocidades en el Doppler transmitral no pudieron ser confiablemente evaluadas por encontrarse el paciente en fibrilación auricular permanente. Con esta fisiología de constricción demostrada por ecocardiografía se realiza

Imagen 1. Ecocardiografía, ETE y ETT.

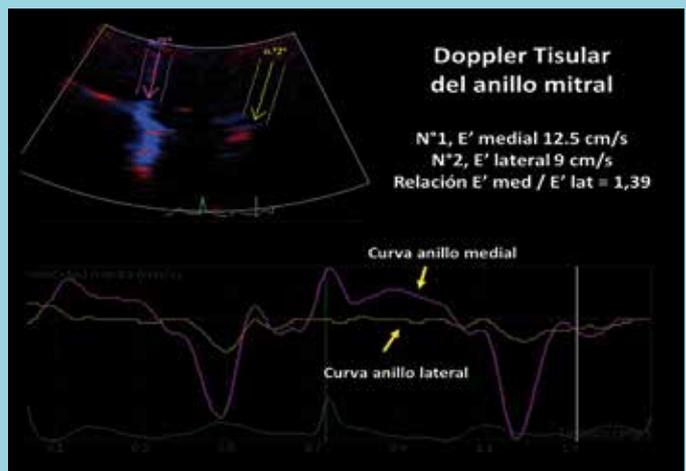


PANEL IZQUIERDO ETE: Visión medio-esofágica de 4 cámaras. Se observa severa dilatación bi-auricular y un pericardio calcificado que rodea todo el corazón.

PANEL DERECHO: ETT, Zoom en segmentos apicales del ventrículo izquierdo desde una visión apical de 4 cámaras. Se observa al modo M movimiento en “bloque” del pericardio junto a la pared ventricular y tejidos adyacentes.

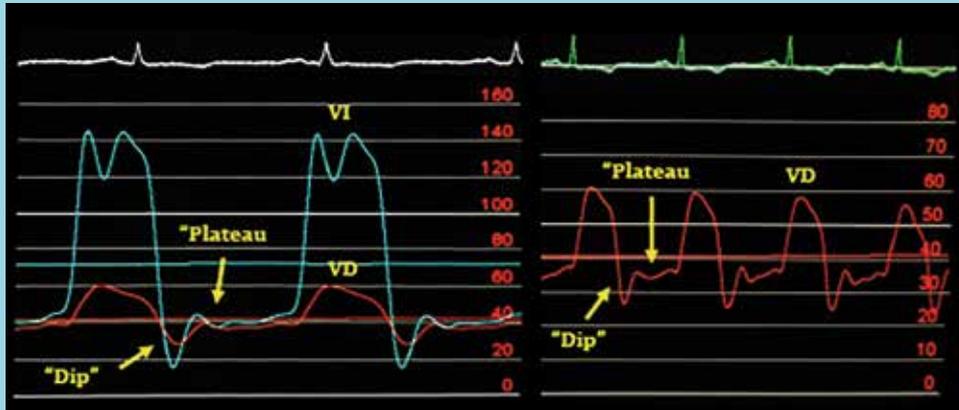
un sondeo cardíaco izquierdo y derecho que descartan lesiones en las arterias epicárdicas y corroboran la fisiología constrictiva; observándose eculización de las presiones diastólicas en las cuatro cámaras cardíacas, morfología de “W” en la curva de presión auricular derecha, presión del ventrículo derecho con diastólica > 1/3 de la sistólica y curvas ventriculares con configuración de “raíz cuadrada” (“dip-and-plateau”) (Imagen 3). La radiografía de tórax evidencia extensas calcificaciones sobreproyectadas al pericardio sin elementos patológicos en el parénquima pulmonar (Imagen 4, panel izquierdo).

Imagen 2. Doppler Tisular efectuado en QLAB de Philips.



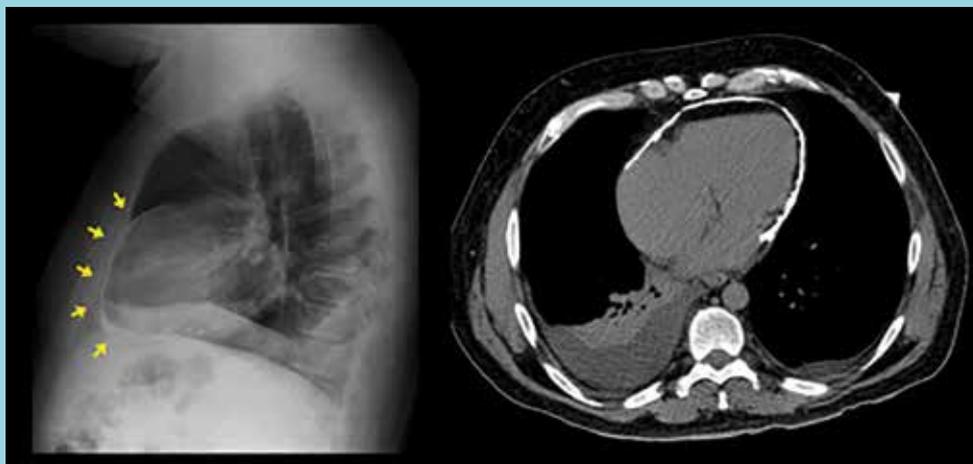
Análisis del movimiento del anillo mitral en el mismo latido. PANEL INFERIOR: Se observa mayor velocidad de la onda E' en el anillo medial (curva morada) por sobre el anillo lateral (curva amarilla), fenómeno denominado anillo reverso.

Imagen 3. Sondeo cardíaco izquierdo y derecho



VI: Curva ventricular izquierda, VD: curva ventricular derecha. Se observa rápido descenso de las presiones del VI y VD en proto-diástole ("Dip"), alcanzando una meseta ("plateau") y equalización e las presiones hacia telediástole.

Imagen 4: Radiografía de tórax lateral y TC de tórax.



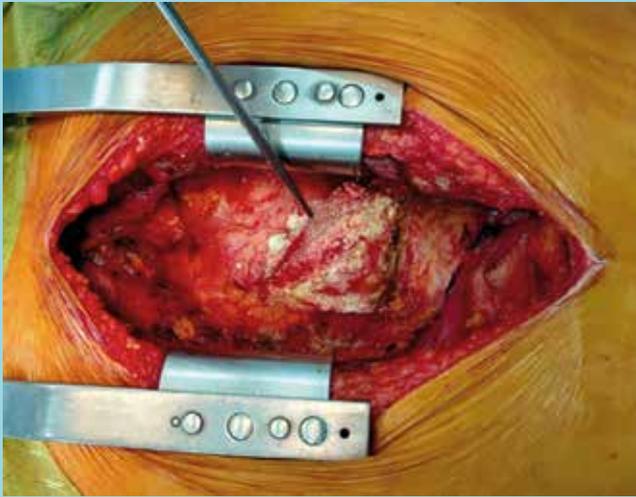
PANEL IZQUIERDO: Rx de tórax lateral: Extensas calcificaciones sobreproyectadas al pericardio (flechas amarillas). PANEL DERECHO: TC de tórax, destaca engrosamiento difuso del pericardio asociado a extensas calcificaciones

Con el propósito de planificar una pericardiectomía se realiza una tomografía computada (TC) de tórax (Imagen 4, panel derecho), que objetiva un engrosamiento difuso del pericardio con extensas calcificaciones gruesas y en algunas áreas de morfología nodular. Además de signos de daño hepático crónico (prominencia del lóbulo caudado, ensanchamiento cisural y nodularidad de sus contornos). Los hallazgos del intraoperatorio confirmaron un pericardio severamente fibrosado y calcificado (Imagen 5 y video del intraoperatorio y material complementario disponible en http://www.ecocardio.cl/caso_constric-

[cion.html](http://www.ecocardio.cl/caso_constric-)). Se efectúa una pericardiectomía sin apoyo de circulación extracorpórea, resecaando todo el pericardio anterior, inferior y lateral, hasta aproximadamente un centímetro de ambos nervios frénicos, liberando en su totalidad ambas venas cavas, procedimiento sin incidentes. El ETE intraoperatorio al finalizar la cirugía y bajo condiciones hemodinámicas estables, evidencia la desaparición del "septal bounce". La histopatología concluye extensas áreas de calcificación, escasos focos de infiltrado linfocítico y descarta la presencia de granulomas. La recuperación fue satisfactoria, siendo dado de alta al



Imagen 5. Hallazgos del intraoperatorio.



Extensa calcificación y engrosamiento pericárdico con fusión de ambas hojas.
Vídeo del intraoperatorio y material complementario disponible en http://www.ecocardio.cl/caso_constriccion.html

quinto día postoperatorio, encontrándose actualmente en capacidad funcional I NYHA.

Discusión

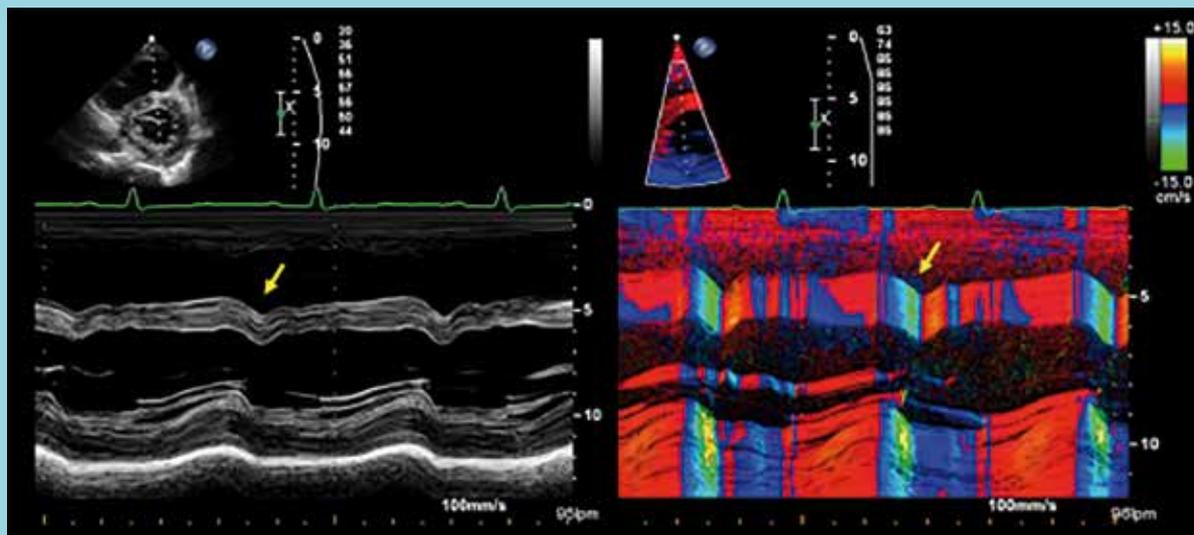
Dentro de los síndromes de constricción pericárdica se encuentra la pericarditis constrictiva crónica, entidad

poco frecuente y de difícil diagnóstico. Que se caracteriza por la dificultad en el llenado ventricular hacia el fin de diástole, debido a la compresión del corazón por un pericardio poco distensible. En países desarrollados sus principales causas son la radioterapia, cirugía cardíaca, enfermedades del tejido conectivo y post infecciosas. Sin embargo, hasta en un 50-75% de los pacientes no se logra identificar causante¹, situación que se incrementa cuando existe un largo tiempo de evolución y cuando el pericardio se presenta extensamente calcificado, como el caso reportado¹.

El diagnóstico habitualmente requiere la participación de tres elementos; clínica (falla derecha sin proporción con falla izquierda), fisiología constrictiva (ecocardiografía Doppler y/o sondeo cardíaco) y evaluación del pericardio por alguna técnica de imagen dedicada (Tomografía computada (TC), resonancia nuclear magnética (RNM)). Es importante señalar que puede presentarse fisiología constrictiva en ausencia de engrosamiento pericárdico (10-20% de los casos)^{2, 3} y en ausencia de calcificación pericárdica (según sea la etiología, más relacionada con tuberculosis, pero no exclusiva de dicha entidad), así como el hallazgo de un pericardio engrosado y/o calcificado puede darse sin fisiología de constricción^{3, 4}.

El diagnóstico no invasivo de constricción pericárdica es siempre un desafío, a los clásicos hallazgos de la ecocardiografía bidimensional y Doppler se han sumado durante los últimos años elementos de deformación miocárdica

Imagen 6: "Septal bounce"



Eje corto paraesternal sobre el ventrículo izquierdo en modo M (panel izquierdo) y modo M tisular (panel derecho). Se observa el "septal bounce" (flecha amarilla), que el modo M tisular lo identifica como un movimiento de alta velocidad (flecha amarilla).

NOTA: Estudio mostrado en esta imagen no corresponde a paciente del caso clínico



TABLA 1. Elementos diagnósticos de fisiología constrictiva por Ecocardiografía

Variable estudiada	Punto de corte
1. Rebote del tabique interventricular con el ciclo ventilatorio	
2. Variabilidad del Doppler transmitral con el ciclo ventilatorio	>14.6% Serie Clínica Mayo >25% Serie de Oh
3. Velocidad E' del anillo mitral a nivel medial (diferenciar con restricción)	≥ 9 cm/s
4. Presencia de anillo reverso (Velocidad E' medial / E' lateral)	≥ 0.91
5. Relación del flujo diastólico en venas suprahepáticas (VSH) *	≥ 0.79

* Relación entre el flujo diastólico reverso espiratorio y el flujo diastólico anterógrado.

(Doppler tisular y técnicas de deformación ventricular) que mejoran el rendimiento diagnóstico⁵. Las bases del diagnóstico de la fisiología constrictiva, son posibles de demostrar por RNM, TC, ecocardiografía o sondeo cardíaco y, están determinadas por dos fenómenos fisiopatológicos propios de dicho estado⁶;

– Primero, la disociación entre las presiones intratorácicas e intracardíacas, producto de un efecto aislante del pericardio engrosado y rígido.

– Segundo, la presencia de un volumen fijo de fin de diástole, que genera que ambos ventrículos compartan un espacio limitado para llenarse. Este fenómeno es el que origina un marcado aumento en la interdependencia interventricular, que en términos simples, se traduce en que el llenado de un ventrículo impacta el llenado del otro. Y es esta una de las bases del diagnóstico por ecocardiografía Doppler, que evalúa la disminución del llenado izquierdo (Doppler transmitral) durante la inspiración.

Desde los primeros reportes de la fisiología constrictiva por ecocardiografía Doppler primero por parte de Hatle⁷ y luego de Jae K. Oh, cerca de los años 90⁸, se han publicado diversos elementos diagnósticos ecocardiográficos en constrictión. Sin embargo una serie de reciente publicación de la Clínica Mayo⁹ recoge los más relevantes, que se listan en la tabla 1.

En esta serie se destaca como el hallazgo ecocardiográfico

más consistente y sensible el rebote del tabique interventricular o “septal bounce”, que consiste en un movimiento abrupto y de alta velocidad, hacia anterior y luego posterior, que ocurre en protodiástole y que aumenta en inspiración, hallazgo que puede observarse con ecocardiografía bidimensional, modo M o modo M tisular (Imagen 6). Y como el hallazgo más específico la relación del flujo diastólico en VSH.

Con relación a la presentación clínica, las clásicas manifestaciones están dadas por aumento de la presión venosa sistémica (edemas periféricos, ascitis, congestión hepática) y disminución del gasto cardíaco (disnea de esfuerzo, intolerancia al ejercicio). Siendo inhabitual la presencia de dolor torácico (<10%)¹⁰ y cambios del ST durante la prueba de esfuerzo, como el caso reportado, fenómeno que puede ser causado por; compresión extrínseca de las arterias coronarias por un pericardio fibrosado^{11, 12}, disminución de la perfusión coronaria por bajo gasto cardíaco¹³ y la presencia de enfermedad coronaria asociada¹⁴. Finalmente la presencia de fibrilación auricular permanente se ha reportado en estados más avanzados de constrictión y genera una dificultad diagnóstica añadida, al ser poco fiable las variaciones del Doppler. Siendo claves en dicho escenario; el rebote del tabique, el anillo reverso y la reversión del flujo diastólico en VSH, que por lo demás fueron las únicas variables independientemente asociadas a constrictión en la citada serie de la Clínica Mayo⁹.



Referencias

1. SAGRISTÀ-SAULEDA J. Síndromes de constricción cardíaca. *Rev Española Cardiol.* 2008;61:33–40.
2. TALREJA DR, EDWARDS WD, DANIELSON GK, SCHAFF H V., TAJIK AJ, TAZELAAR HD, et al. Constrictive Pericarditis in 26 Patients With Histologically Normal Pericardial Thickness. *Circulation.* 2003;108:1852–7.
3. NAPOLITANO G, PRESSACCO J, PAQUET E. Cardiovascular radiology : Imaging features of constrictive pericarditis: Beyond pericardial thickening. *Can Assoc Radiol J.* 2009;60:40–6.
4. NISHIMURA RA. Constrictive pericarditis in the modern era: a diagnostic dilemma. *Heart.* 2001;86:619–23.
5. DAL-BIANCO JP, SENGUPTA PP, MOOKADAM F, CHANDRASEKARAN K, TAJIK AJ, KHANDHERIA BK. Role of Echocardiography in the Diagnosis of Constrictive Pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:24–33.
6. SOHN DW. Constrictive pericarditis as a never ending story: What's new? *Korean Circ J.* 2012;42:143–50.
7. HATLE LK, APPLETON CP, POPP RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1989;79:357-70.
8. OH JK, HATLE LK, SEWARD JB, DANIELSON GK, SCHAFF H V, REEDER GS, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:154–62.
9. WELCH TD, LING LH, ESPINOSA RE, ANAVEKAR NS, WISTE HJ, LAHR BD, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:526–34.
10. LING LH, OH JK, SCHAFF H V, DANIELSON GK, DOUGLAS W, SEWARD JB, et al. Constrictive Pericarditis in the Modern Era. *Circulation.* 1999;100:1380–6.
11. MUKHOPADHYAY S, YUSUF J, GIRISH MP, GUPTA MD, TREHAN V. Coronary constriction in constrictive pericarditis. *Int J Cardiol.* 2006;106:135–6.
12. SOMA K, TAKAHASHI M, SATO T, NAGAI R. Angina as a Manifestation of Constrictive Pericarditis. *Intern Med.* 2012;51:1939–1939.
13. TOPAZ O, NAIR R, MACKALL JA. Observations of angina and myocardial infarction in constrictive pericarditis. *Int J Cardiol.* 1993;39:121–9.
14. TRIBAK M, KONATÉ M, BENOMAR M. Association of severe class III angina pectoris and constrictive pericarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101:196–7.



Traslado aéreo de un paciente con insuficiencia cardíaca conectado a ECMO

Javier Labbé¹, Nicolás Drolett², Manuel Quiroz³, Camila Vallejo⁴, Oneglio Pedemonte.⁵

1. Cirujano Cardiovascular, Jefe de unidad, Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Regional de Antofagasta Dr. Leonardo Guzmán, Antofagasta, Chile.
2. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.
3. Residente de Cirugía, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
4. Médico Cirujano, Unidad de Cirugía Cardíaca, Hospital Regional de Antofagasta Dr. Leonardo Guzmán, Antofagasta, Chile.
5. Unidad de paciente crítico cardiovascular, Hospital Gustavo Fricke, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

Recibido el 14 de noviembre 2016 / Aceptado 19 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 262-266

Resumen:

El traslado aéreo con ECMO es una forma segura y eficaz de trasladar pacientes para obtener mejores opciones terapéuticas. Este caso clínico ilustra la factibilidad, de este modo de apoyo al tratamiento de pacientes críticos, en este caso de una valvulopatía con indicación quirúrgica.

Air transfer of a heart failure patient on ECMO

Air transfer of patients on ECMO is a safe mode to allow for treatment of patients located in places with limited resources for intensive care treatments in cardiovascular disease. The present case illustrates the feasibility and conditions required to implement the procedure. The case herein reported was a patient with severe valvular heart disease requiring surgery

Key words: Cardiac surgery, extra corporeal membrane oxygenator, inter hospital transfer

Correspondencia:

Manuel Quiroz Flores
Dublé Almeyda # 2020, departamento 1208, Ñuñoa, Santiago, Chile.
quirozflores.manuel@gmail.com
Fono: +569 93427653



Introducción

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) es uno de los dispositivos de soporte cardiorrespiratorio más utilizado en los últimos 20 años¹. Este equipo promueve el soporte hemodinámico y respiratorio gracias a una bomba y un oxigenador. Está indicado en caso de falla respiratoria, cardíaca o mixta, disminuyendo el daño por hipoperfusión y mejorando la sobrevida².

El ECMO puede considerarse como un puente para tomar decisiones, especialmente cuando las opciones terapéuticas están fuera del centro hospitalario de ingreso³. El traslado aéreo en ECMO está reservado a pacientes críticos y cuyo centro de referencia está a una distancia considerable. El traslado de un paciente inestable a un centro que permita conectarlo a ECMO es una estrategia con alta mortalidad; debido a esto, se plantea como alternativa instalar el ECMO y luego realizar el traslado inter-hospitalario⁴.

En el norte de Chile, la escasez de unidades de cardiocirugía obliga a trasladar los pacientes a una distancia cercana a 1.200 km aproximadamente a nuestro centro de referencia en Viña del Mar⁵. Es por esto que el traslado de pacientes en avión ambulancia se ha hecho cada vez más común.

Existe escasa evidencia sobre traslados aéreos en pacientes con ECMO en la literatura nacional. Presentamos el caso de un paciente que presenta hipertensión pulmonar (HTP) grave secundaria a una valvulopatía mitral que luego de ser intervenido se traslada en avión ambulancia al Hospital Gustavo Fricke (HGF) bajo ECMO.

Presentación del caso

Hombre de 35 años, de nacionalidad boliviana, con antecedentes de valvulopatía mitral y arritmia completa por fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales desde hace 7 años. Seis meses antes del ingreso, coincidiendo con abandono del tratamiento, presenta disnea con clase funcional que llega a IV, asociado a edema de extremidades inferiores, palpitations, tos y disnea paroxística nocturna. A su ingreso en el Hospital Carlos Cisternas de Calama, se constató disneico e hipotenso. Al examen físico tenía ritmo irregular con soplo holosistólico en foco mitral grado III/VI, murmullo pulmonar disminuido globalmente en hemitórax derecho y reflujo hepatoyugular positivo. El electrocardiograma no evidenció infarto agudo al miocardio; la radiografía de tórax mostró cardiomegalia y derrame pleural derecho. Además, presentaba una insuficiencia renal aguda.

Se trasladó al paciente a la unidad de tratamiento inten-

sivo (UTI) con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada y edema pulmonar agudo (EPA) y se inició manejo médico. Debido a la mala respuesta, se trasladó al Hospital Regional de Antofagasta (HRA) donde ingresó con diagnóstico de EPA y una infección urinaria baja tratada con ceftriaxona. El ecocardiograma reveló hipertensión pulmonar (HTP) grave, estenosis mitral cerrada y dilatación de aurícula izquierda, por lo cual se planificó el traslado al Hospital Gustavo Fricke para cirugía de recambio valvular.

Debido a la demora en la gestión del traslado se decidió estabilizar al paciente y realizar la intervención en el HRA. Se efectuó un recambio valvular mitral, observando una válvula mitral estrecha, calcificada, con músculos papilares hipertróficos y fusionados con los velos. Se implantó una prótesis Saint Jude®, se logró salir de bomba por 30 minutos, pero al decanular la aorta disminuyeron las presiones y la saturación cerebral de oxígeno, y finalmente se decidió conectar el paciente a ECMO.

El paciente ingresó a UTI dependiente de drogas vaso-activas y, ante la falta de prostaglandinas y óxido nítrico en el HRA para la reducción de la HTP, se prepara el traslado del paciente en avión ambulancia asistido con ECMO al HGF en Viña del Mar (Fotos 1 y 2). Se logró el traslado con un buen funcionamiento de los sistemas de energía y gases sin presentar complicaciones (Fotos 3 y 4).

Foto 1



Preparación para el traslado.

Foto 2



Avión ambulancia y equipo de traslado.

Foto 3



Paciente trasladado con ECMO funcionando en avión ambulancia.

Foto 4



ECMO veno-arterial funcionando durante el traslado aéreo.

Durante su estadía de 14 días en el HGF el paciente sufrió una sepsis producto de una neumonía intrahospitalaria y falleció.

Discusión

El transporte inter-hospital es utilizado cuando la capacidad diagnóstica o terapéutica del hospital de origen es limitada⁷. La regionalización de unidades mejor equipadas a lo largo de los países ha contribuido a la utilización cada vez más frecuente de los traslados inter-hospitalarios⁸. Es fundamental evaluar con criterio los beneficios de un traslado y asegurarse de que estos sean superiores a las desventajas, coordinar de manera eficiente y rápida el traslado con el equipo correspondiente en el hospital receptor⁹.

Desde el año 2012 el HRA con el apoyo del Hospital Gustavo Frické y la Fundación Kaplan, crearon la unidad de Cirugía Cardiovascular del sistema público de salud correspondiente a la macro zona norte, para brindar a los pacientes una opción más expedita al tratamiento de las patologías quirúrgicas cardiovasculares. Sin embargo, para nuestra zona la distancia a este centro es considerable¹¹.

Respecto a las ventajas del traslado aéreo versus el traslado terrestre Stone y cols., (1994)¹² no encontraron ventajas significativas en pacientes cardíacos, pero este estudio no incluía distancias equivalentes a la que reportamos en este caso. Por otro lado, la literatura señala ventajas en cuanto al tiempo de traslado y menor estadía hospitalaria^{6,13-15}. Los traslados aéreos generalmente ocurren en un contexto de urgencia, por lo que es frecuente el uso de dispositivos de apoyo como el ECMO^{4,11}. Este recurso permite mantener estable al paciente y minimizar el daño tisular, mientras se decide el plan de tratamiento².

En la literatura internacional destaca la serie de Broman y cols (2015), transportando 282 pacientes a distancias entre 6.900 y 13.000 km. La mayoría de los traslados fueron realizados por vía aérea. El 22% de los pacientes sufrió algún tipo de complicación relacionada con su patología, pero no hubo mortalidad¹⁶. Vaja y cols., (2015)¹⁷ comunican 102 pacientes, recorriendo distancias cercanas a los 400 km. Un total de 22 de estos pacientes fueron transportados por vía aérea, y entre las complicaciones destaca un paciente que presentó una taquicardia ventricular, la cual fue revertida. Roger y cols (2013)¹⁸ por su parte entregan datos similares, transportando 7 pacientes en helicóptero y 8 en avión sin presentar complicaciones ni mortalidad¹⁸.



La experiencia nacional publicada es escasa. Díaz (2011)⁴ presenta una serie de 11 pacientes trasladados en ECMO, 9 en ambulancia y 2 en avión; 4 de estos pacientes tenían indicación de ECMO por causa cardíaca con sobrevida de un paciente. Esta serie no presenta complicaciones en el traslado, sin embargo, menciona problemas logísticos, entre ellos la autonomía de los gases y la electricidad². En nuestra experiencia estos problemas fueron sorteados mediante la revisión constante de la electricidad disponible en el avión y la batería del ECMO, la cual tiene una autonomía de 30 minutos. Respecto a los gases contábamos con una autonomía

suficiente considerando la duración de nuestro viaje. Utilizamos un avión ambulancia y un equipo integrado por un cirujano cardiovascular, un médico cirujano, un enfermero y 2 paramédicos.

En conclusión, el traslado aéreo de pacientes en ECMO es eficiente y seguro, permite la posibilidad de tratar pacientes que en su centro no tienen opción terapéutica. Es importante la coordinación entre el personal, la revisión de los equipos y la evaluación exhaustiva del paciente antes y durante el traslado para minimizar las complicaciones.



Referencias

1. NAPOLITANO L. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38: 74-90.
2. HANSELL D. ECLS equipments and devices. En: Van Meurs K, Lally K P, Peek G, Zwischenberger J. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 3rd Edition, Ann Arbor, MI, 2005. Extracorporeal life support organization, pp: 107-19.
3. JOHN R. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 351-3.
4. DÍAZ R. ECMO y ECMO Mobile. *SopORTE Cardio Respiratorio Avanzado*. *Rev Med Clin Condes*. 2011; 22: 377-87.
5. SERVICIO DE SALUD ANTOFAGASTA. Balance positivo primer año de cirugías cardíacas en Antofagasta. *Red Salud* [online] 2013. Disponible en: <http://ssa.redsalud.gob.cl/?p=1559> [consultado el 07-06-2015].
6. BERNS KS, HANKINS DG, ZIETLOW SP. Comparison of air and ground transport of cardiac patients. *Air Med J*. 2001; 20: 33-6.
7. GRAY A, GILL S, AIREY M, WILLIAMS R. Descriptive epidemiology of adult critical care transfers from the emergency department. *Emerg Med J*. 2003; 20: 242-6.
8. WAGNER J, IWASHYNA TJ, KAHN JM. Reasons underlying interhospital transfers to an academic medical intensive care unit. *J Crit Care*. 2013; 28: 202-8.
9. SINGH JM, MACDONALD RD. Pro/con debate: Do the benefits of regionalized critical care delivery outweigh the risks of interfacility patient transport?. *Crit Care*. 2009; 13: 219.
10. SETHI D., SUBRAMANIAN S. When place and time matter: How to conduct safe inter-hospital transfer of patients. *Saudi J Anaesth*. 2014; 8: 104-13.
11. LABBE J, QUIROZ M, DROLETT N. Traslado aéreo con balón de contrapulsación aórtico de paciente con ruptura del septum interventricular post infarto al miocardio. *Rev Chil Cardiol*. 2014; 33: 228-33.
12. STONE CK, HUNT RC, SOUSA JA, WHITLEY TW, THOMAS SH. Interhospital transfer of cardiac patients: does air transport make a difference?. *Air Med J*. 1994; 13: 159-62.
13. SVENSON JE, O'CONNOR JE, LINDSAY MB. Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J*. 2006; 25: 170-2.
14. MYERS J, PSIRIDES A, HATHAWAY K, LARSEN P. Air transport by the Wellington Flight Service: a descriptive analysis of interhospital transfers over a 5 year period in the Wellington region of New Zealand. *N Z Med J*. 2012; 125. Disponible en: <http://journal.nzma.org.nz/journal/125-1351/5103> [consultado el 09-08-2016].
15. HOLLAND J, COOKSLEY DG. Safety of helicopter aeromedical transport in Australia: a retrospective study. *Med J Aust*. 2005; 182: 17-19.
16. BROMAN LM, HOLZGRAEFE B, PALMÉR K, FRENCKNER B. The Stockholm experience: interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*. 2015; 19: 278.
17. VAJA R, CHAUHAN I, JOSHI V, SALMASI Y, PORTER R, FAULKNER G, et al. Five-year experience with mobile adult extracorporeal membrane oxygenation in a tertiary referral center. *Journal of Critical Care*. 2015; 30: 1195-8.
18. ROGER D, DUDOUIT JM, RÉSIÈRE D, MEHDAOUI H, COURCIER D, VILLAIN L, et cols. Interhospital transfer of ECMO-assisted patients in Martinique. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013; 32: 307-14.



Trasporte aéreo de paciente crítico en ECMO

Rodrigo Díaz

Médico Jefe Unidad ECMO, Clínica Las Condes, Santiago

Recibido 18 de diciembre 2016 / Aceptado 20 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 267-269

El caso clínico presentado por Labbé y cols., en este número de la Revista muestra que, estando en la situación de un shock postcardiotomía, con imposibilidad de salir de bomba, se puede iniciar el soporte in situ con traslado posterior del paciente a un centro de trasplante o uno que tenga más experiencia en soporte vital extracorpóreo. Esto se denomina transporte secundario en ECMO y debemos pensar que es una posibilidad atractiva para nuestro país, donde los “centros ECMO” están concentrados en la Región Metropolitana, V, VIII y IX Regiones, no todos ellos con capacidad de trasplante.

Existen en Chile al menos 19 centros con “máquinas de ECMO”, con números desde 0 hasta 55 pacientes por año, con 32% de los casos acumulados de indicación cardíaca. En el país se hicieron aproximadamente 180 casos de ECMO en el período octubre 2015 a octubre 2016, al menos 20 de ellos fueron de transporte. (Encuesta Nacional de ECMO: datos presentados en Congreso SOCHIMI, Coquimbo Noviembre 2016). De los 90 pacientes asignados a la rama “ECMO” del estudio CESAR, 2 murieron durante el transporte medicalizado¹. Poco después de la publicación, el Hospital

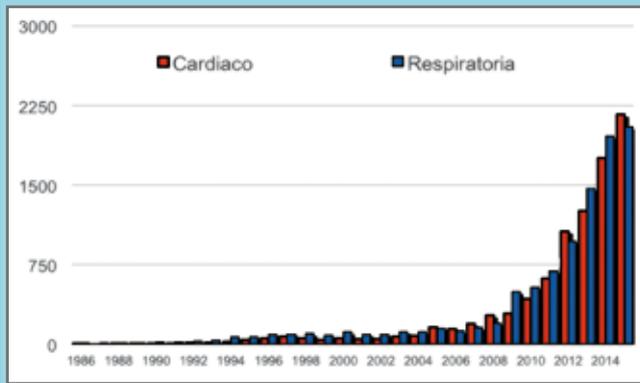
Correspondencia:
Rodrigo Díaz
Clínica Las Condes, Santiago.
rdiaz@clc.cl



de Leicester comenzó con su programa de ECMO móvil. Distintas publicaciones muestran consistentemente que el ECMO de transporte tiene sobrevividas similares a las producidas “in situ”, que expande la cobertura de la necesidad de soporte extracorpóreo, que tiene morbilidad asociada limitada y poco frecuente. Eso sí, este tipo de transporte requiere un importante compromiso de equipo, institucional y de políticas públicas².

El soporte vital extracorpóreo ha tenido un aumento exponencial después del año 2009 en la población adulta (coincidiendo con el estudio CESAR y la pandemia AH1N1)³. Es muy interesante que este aumento no sólo se vea reflejado en la indicación respiratoria sino a la par, en la indicación cardíaca⁴ (Figura 1).

Figura 1: muestra el número de casos de pacientes adultos reportados a ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) hasta julio 2016, los datos mostrados comprenden hasta diciembre 2015.



Datos recientes en Alemania, muestran que la tendencia es un aumento de los casos cardíacos sobre los respiratorios. Esto se explica ya que las fallas respiratorias catastróficas con indicación de soporte extracorpóreo son limitadas y la cantidad de pacientes en shock cardiogénico candidatos a soporte mecánico es amplia: un 7% de los pacientes en shock post infarto con un 40% de mortalidad y un 1% de los pacientes en cirugía cardíaca con un 60% de mortalidad, son

al menos potenciales candidatos^{5,6,7}.

Los criterios para soporte en falla cardíaca están sugeridos en las Guías clínicas de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y el Ministerio de Salud: “en pacientes seleccionados con IC aguda o crónica severamente descompensados, se recomienda el uso de sistemas de ACM (asistencia circulatoria mecánica) de corta duración”. En su algoritmo propuesto son pacientes con 2 o más drogas vasoactivas en dosis altas, que persisten con signos de bajo débito⁸.

En las recomendaciones de la comisión SOCHIMI - MIN-SAL: “Protocolo operativo para ECMO veno-venoso en falla respiratoria grave”, los criterios para considerar rescate por equipo ECMO (no implica necesariamente rescate en ECMO, pero sí rescate por equipo capacitado para transporte en ECMO) son: “Paciente en quien se ha decidido que cumple criterios para derivación a centro con capacidad de ECMO y en que, a pesar de optimización de parámetros ventilatorios, no se consigue $PaO_2/FiO_2 > 60$. Para pacientes que requieran un traslado desde distancia que requiera avión para su transporte se sugiere emplear límite de PaO_2/FiO_2 de 80⁹”.

¿Qué hacer en caso de una falla cardíaca o respiratoria catastrófica, y la gravedad del paciente no permite su traslado y no existe disponible un sistema de soporte extracorpóreo? La alternativa propuesta en este caso clínico parece de toda lógica, si el centro no tiene el entrenamiento, ni la experiencia en el uso de dispositivos de soporte extracorpóreo prolongado, no es razón suficiente para no realizarlo. Es mejor no perder tiempo, instalar el soporte inicial y después transferir al paciente al centro de trasplante que tendrá además mayor experiencia, como en este caso, con el manejo del ECMO. La concentración de casos tiene efectos positivos en lo económico y en los resultados^{10,11}. Debo felicitar a los autores por tan interesante reporte. Este artículo nos muestra que es posible soportar precozmente y trasladar pacientes críticos a centros con mayor experiencia una vez que se logra su estabilización.



Referencias

1. PEEK GJ, MUGFORD M, TIRUVOIPATI R, WILSON A, ALLEN E, THALANANY MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63.
2. BRYNER B, COOLEY E, COPENHAVER W, BRIERLEY K, TEMAN N, LANDIS D, et al. Two decades' experience with interfacility transport on extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of thoracic surgery*, 2014; 98: 1363-1370.
3. ABRAMS D, COMBES A, BRODIE D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014; 63: 2769-2778.
4. ELSO (2016) <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Accedido 10 de Diciembre 2016.
5. KARAGIANNIDIS C, BRODIE D, STRASSMANN S, STOELBEN E, PHILIPP A, BEIN T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive care medicine*, 2016; 42: 889-896.
6. BABAIEV A, FREDERICK PD, PASTA DJ, EVERY N, SICHROVSKY T, HOCHMAN JS, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Jama*, 2005; 294: 448-454.
7. FUKUHARA S, TAKEDA K, GARAN AR, KURLANSKY P, HASTIE J, NAKA Y, et al. Contemporary mechanical circulatory support therapy for postcardiotomy shock. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 2016; 64: 183-191.
8. http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/11/GUIA-CLINICA-INSUFICIENCIA-CARDIACA_web.pdf Accedido 15 de Diciembre de 2016.
9. GRUPO DE TRABAJO ECMO DE LA SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA. Protocolo operativo para ECMO veno-venoso en falla respiratoria grave. *Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2015; 30: 75-78.
10. BARBARO RP, ODETOLA FO, KIDWELL KM, PADEN ML, BARTLETT RH, DAVIS MM, & ANNICH GM. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. *Analysis of the extracorporeal life support organization registry. American journal of respiratory and critical care medicine*, 2015; 191: 894-901.
11. BECCA J. Regionalization and Triage. *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care* 4th Edition. 2011.



Adherencia farmacológica y prevención secundaria cardiovascular:
una de las principales barreras en el tratamiento de la
enfermedad aterosclerótica.
Posición del Departamento de Prevención Cardiovascular de SOCHICAR
en el uso de la polipíldora en prevención secundaria

Margarita Vejar^{1, 2}, Alejandro Abufhele^{1, 3}, Paola Varleta^{1, 4},
María Virginia Araya^{1, 5}, Edgardo Escobar^{1, 6}, Mauricio Fernández^{1, 3},
Carlos Akel^{1, 7}, Alejandro Dapelo^{1, 8}, y Mónica Acevedo^{1, 9*},
En representación del Departamento de Prevención Cardiovascular
de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

1 Departamento de Prevención Cardiovascular, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Santiago, Chile.

2 Hospital Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

3 Unidad de Prevención Cardiovascular, Departamento de Cardiología, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

4 Centro Cardiovascular, Hospital DIPRECA, Santiago, Chile.

5 Instituto Cardiológico Iquique, Iquique, Chile.

6 Departamento de Medicina, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

7 Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

8 Hospital Naval, de Talcahuano. Chile.

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

Recibido el 13 de diciembre 2016 / Aceptado el 17 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 270-282

Abreviaciones utilizadas: Enfermedad cardiovascular (ECV); Infarto Al Miocardio (IAM); Factores de riesgo cardiovascular (FRCV); Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR); Hipertensión arterial (HTA); Encuesta Nacional de Salud (ENS); GEMI (Registro de Estudios Multicéntricos del IAM en Chile); Acceso Universal a Garantías Explícitas

en Salud (AUGE); Inhibidores de enzima convertidora (IECA); Receptores de angiotensina II (ARA II); Organización Mundial de la Salud (OMS); Accidente Vascular Encefálico (AVE); Riesgo relativo (RR); Odds Ratio (OR); Hazard ratio (HR); Años De Vida Ajustado Por Calidad (AVAC).

Correspondencia:

Dra. Mónica Acevedo
Cardióloga
Departamento de Prevención Cardiovascular,
Sociedad Chilena de Cardiología y Prevención Cardiovascular
macevedo@med.puc.cl



Adherence to pharmacologic treatment in secondary prevention of cardiovascular disease

This paper outlines the position of the Department of Cardiovascular Prevention from the Chilean Society of Cardiology regarding the use of the "polypill". The international and local evidence regarding the benefits of the polypill compared to conventional therapy is reviewed. The benefits and some limitations of the polypill are outlined, along with cost-effective con-

siderations. The increased adherence to treatment and the better clinical results of this strategy are put forward. The use of the polypill in different groups of subjects, especially those recovered from a recent myocardial infarction, is recommended for individual patients and in Chilean cardiovascular prevention programs from the Ministry of Health.



Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo. Cada año mueren más de 19 millones de personas. Por ello, se ha producido un llamado mundial para tratar de reducir la mortalidad por esta causa en un 25% para el año 2025¹. Sin embargo, al mismo tiempo se ha producido una reducción de la mortalidad por infarto al miocardio (IAM) en los países desarrollados. Esta disminución se debe principalmente a los tratamientos intensivos de la enfermedad coronaria, pero también a la prevención cardiovascular secundaria. Desgraciadamente, si bien el efecto protector de las intervenciones farmacológicas sobre el colesterol, la presión arterial y la diabetes han sido ampliamente demostradas, la adherencia en la ingesta de los medicamentos a un año es sólo de ~50% en la mayoría de los estudios. Los reportes de adherencia a medicamentos post IAM en Chile son muy escasos y van desde 54% en antihipertensivos² a ~80% en medicación post IAM en una muestra seleccionada³. Por ello, en la búsqueda de mejores estrategias, han surgido esperanzas en la combinación fija de medicaciones, como es la polipíldora.

Este artículo pretende discutir la evidencia sobre la adherencia farmacológica en prevención secundaria y el uso de la polipíldora, su efectividad, costo-beneficio, e indicaciones, como estrategia para mejorarla.

I. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN CHILE

Factores de riesgo cardiovascular de enfermedad aterosclerótica

En Chile, las ECV son la principal causa de muerte. Actualmente, la mortalidad por ECV es 27%⁴. La persistencia de la ECV como la principal causa de muerte en el mundo y en Chile, ha ido de la mano con la persistencia en las regiones desarrolladas, y el aumento en las regiones en vías de desarrollo, de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En nuestro país, desde 1971 hasta la actualidad, los FRCV han ido en aumento progresivo. El estudio INTERHEART en el año 2004⁵, reportó cuáles eran los principales FRCV atribuibles al IAM a nivel mundial. Nuestro país en dicho estudio fue representado por casos provenientes de Talca, Temuco, Osorno y Castro⁶. En el caso de Chile, los principales FRCV atribuibles fueron el tabaquismo, un nivel inadecuado de lípidos sanguíneos y la hipertensión arterial (HTA).

Varios estudios, desde los años 2000, han reportado sobre la prevalencia de FRCV en nuestro país. El estudio observacional RICAR⁷, realizado por la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR) el

2003, evaluó la prevalencia de FRCV en 12.190 personas de Santiago. Reportó prevalencias de HTA de 21%, hipercolesterolemia 53%, tabaquismo 38%, sedentarismo 69%, obesidad 24%, sobrepeso 71% y diabetes y/o glicemia alterada de 5%. El estudio epidemiológico CARMELA⁸, entre los años 2004-2005, demostró un aumento en la prevalencia de estos FRCV: HTA 24%, tabaquismo 45%, diabetes 7%, obesidad 26% y síndrome metabólico 21%. Finalmente, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009⁴, con la muestra más representativa de la población de nuestro país mostró que, no sólo las prevalencias eran preocupantes, sino que algunas seguían en aumento, como diabetes 9% y sedentarismo de tiempo libre 89%. Mucha preocupación ha producido este aumento de la diabetes, sobretodo en mujeres, el grupo que más mortalidad presenta en nuestro país después de un IAM, y que es considerado un equivalente coronario en las nuevas guías del Ministerio de Salud de Chile⁹. A estos factores, además se agregaron FR psicosociales adversos, como la depresión con 17%. Analizando el alza de estos FRCV en el tiempo en la población chilena, se asiste al no favorable resultado de que 21% tiene 3 o más FRCV, simultáneamente.

Sin embargo, la mayoría de los FRCV son modificables. Por ello, el desafío, es proponer un nuevo manejo CV, basado en la prevención primordial y primaria, que se continúe con una excelente prevención secundaria. En este sentido, la importancia de la educación para la salud es clave. Los actuales programas CV a nivel gubernamental en Chile pretenden esto: a) planes dirigidos a reducir la obesidad infantil, aumentar la actividad física en los colegios, mejorar la ingesta de alimentos saludables; b) pesquisa de las embarazadas de alto riesgo y, c) programas dirigidos a "pacientes" con uno o más FRCV que sean tratados por equipos multidisciplinarios. Esto, requerirá de un cambio de fondo y de forma en el sistema de salud chileno¹⁰. Sólo si se obra así, Chile logrará sumarse a los objetivos de la World Heart Federation – Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2025: reducir 25 % la mortalidad prematura por enfermedad CV¹.

Epidemiología del Infarto al Miocardio en Chile

En Chile, según datos del Ministerio de Salud el año 2013, las enfermedades del sistema circulatorio constituyeron la primera causa de muerte (n=27.760, 28% del total)¹¹. Destacan las enfermedades isquémicas del corazón, que en la última década han reducido su mortalidad de ~10% el año 2000 a 8% el 2011. Esta reducción se debe a mejores tratamientos en la etapa aguda, por la incorporación de la angioplastia primaria, y a un mejor acceso a tratamientos en prevención secundaria a través del AUGÉ (Acceso Universal a



Garantías Explícitas en Salud). Esta mejor sobrevida posterior a un IAM advierte que asistiremos a un aumento en la población de pacientes con cardiopatía isquémica crónica, que sobrecargará el sistema ambulatorio de salud.

En Chile, entre el 2001 y 2007 se hospitalizaron 49.287 pacientes con IAM (31% mujeres y 76% provenientes de hospitales públicos)¹². La mortalidad intrahospitalaria por IAM en el país fue 14,2% (20% en mujeres y 11,3% en hombres; $p < 0,001$). La SOCHICAR en el registro GEMI (Registro de Estudios Multicéntricos del IAM en Chile) ha mostrado porcentajes semejantes a los de este registro nacional. El GEMI, sin embargo, es un registro mucho más completo, que incluye factores demográficos, de FRCV y determinantes agudos del IAM en cuanto a localización y tratamiento, pero tiene el sesgo que agrupa sólo a algunos de los centros públicos y privados del país. En el GEMI, en ese mismo período de tiempo, la mortalidad intrahospitalaria fue sólo 9%, y siempre más alta en las mujeres (14% frente 7% en hombres). Las diferencias en mortalidad entre la estadística nacional versus GEMI, se ha atribuido a que en GEMI se encuentran centros públicos y privados seleccionados, donde en su mayoría existe angioplastia primaria 24 horas. Por otro lado, la reducción de la mortalidad por IAM se debe a la implementación del AUGE a partir del 2005, que no sólo garantiza la atención aguda del IAM con trombolisis o angioplastia primaria, sino también el cuidado posterior al evento.

Sin embargo, a pesar de los avances logrados, queda mucho por mejorar: en los hospitales públicos de todo el país, aún predomina la trombolisis como tratamiento primario del IAM. Lo positivo es que tanto intrahospitalariamente como al alta, se ha conseguido un alto porcentaje de indicación de estatinas (96 - 90%), ácido acetilsalicílico (95 - 90%), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) (80 - 73%) y β -bloqueadores (82 - 71%)³.

II. TASA DE USO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA EN CHILE

A pesar de la existencia de numerosas guías clínicas internacionales en prevención secundaria, la tasa de utilización de las mismas varía mucho en las distintas regiones del mundo¹³⁻¹⁵. Uno de los principales factores involucrados en esto, ha quedado al descubierto después de la publicación del estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological)¹⁶: el nivel socio económico de la población. Este estudio investigó el uso de medicamentos en prevención secun-

daria y los factores determinantes de éste en pacientes con antecedente de IAM o accidente vascular encefálico (AVE). Es el estudio más grande publicado, con 156.424 personas provenientes de 17 países (3 de ingreso económico alto, 10 con ingreso económico medio, y 4 de ingreso económico bajo). En Latino América participaron 24.713 individuos de Argentina, Brasil, Colombia y Chile¹⁷. En nuestra región el uso de medicación para prevención secundaria por enfermedad coronaria, fue muy bajo: antiplaquetarios 30%, β -bloqueadores 34%, IECA o ARAII 36% y estatinas, 18%. El 31% de los pacientes coronarios no recibió ninguna terapia farmacológica, y sólo ~4% recibió las 4 terapias¹⁷. En Chile, 35% de los coronarios no recibió ninguna terapia y 20%, recibió ≥ 3 . Entre los factores predictores de mayor uso de medicación se encontraron: sexo masculino, edad > 60 años, mejor nivel educativo y socio económico, residencia en región urbana y antecedente de diabetes y obesidad. Sin embargo, en el análisis multivariado, el factor predictor de mayor impacto fue el mejor nivel económico.

A nivel nacional, no existe otra casuística parecida al trabajo antes comentado. Sin embargo, en una población de 643 sujetos, en 6 hospitales públicos de referencia, se estudió el impacto de la prevención secundaria en relación al uso de la ley AUGE posterior al IAM³. Al año, un total de 416 individuos se re-estudiaron, y se encontró que el uso de medicación fue: ácido acetilsalicílico (90%), β -bloqueadores (70%), estatinas (90%) e IECA/ARAI (72%).

III. ADHERENCIA Y SALUD CARDIOVASCULAR

A. Factores que determinan la falta de adherencia terapéutica y sus consecuencias sobre la salud cardiovascular y los sistemas de salud (Barreras)

La OMS define adherencia al tratamiento crónico como: “el grado en que el comportamiento de una persona - al tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida - se corresponde con las recomendaciones acordadas con un profesional de la asistencia sanitaria”.

La adherencia consta de dos elementos: cumplimiento y persistencia. El cumplimiento, se refiere al porcentaje del tiempo en que el paciente sigue el régimen farmacológico indicado por su médico con respecto a dosificación y calidad. En cambio, la persistencia es el período de tiempo entre el inicio y la última dosis que precede a la discontinuación por decisión del paciente¹⁸. Como ejemplo, uno de cada dos pacientes añosos abandona su tratamiento de estatina a los 6 meses¹⁹.

Desde la perspectiva de la OMS, existen múltiples factores



que influyen sobre la adherencia terapéutica. Estas comprenden 5 dimensiones: socioeconómicas, relacionadas con el equipo de salud, con la enfermedad, el tratamiento y el paciente^{19,20}.

- **Factores Socio-económicos:** condiciones de bajo nivel socioeconómico, tales como, analfabetismo, bajo nivel educacional, escasas redes de apoyo, y desempleo, se han asociado con baja adherencia farmacológica. Dentro de las socio-demográficas destaca el factor edad, advirtiéndose que a mayor edad existe mejor adherencia a la terapia crónica.

- **Factores relacionados con el equipo y sistema de salud:** una buena relación médico-paciente es fundamental para educar a la persona sobre su enfermedad y beneficios del tratamiento, junto con un apoyo multidisciplinario. Otra condición muy relevante es el sistema de seguro de salud, que puede favorecer la adherencia, ya sea con entrega de fármacos, o con reembolso por terapia.

- **Factores relacionados con la enfermedad:** existen patologías que por ser muy sintomáticas motivan al paciente a tomar la terapia farmacológica prescrita. Es así, como el paciente con dolor crónico, presenta mejor adherencia farmacológica en comparación con aquel portador de patología asintomática, como es el caso de la HTA. A su vez, el paciente presenta mejor adherencia en el contexto de prevención secundaria comparado con prevención primaria, lo cual se atribuye a la vulnerabilidad ante la enfermedad luego de haber sufrido un evento.

- **Factores relacionados con el tratamiento:** la complejidad del esquema terapéutico, el número de fármacos, polifarmacia, la dosificación, y efectos colaterales, inciden en el cumplimiento farmacológico. Al respecto, está demostrado que a mayor número de píldoras, se observa peor adherencia a la terapia²².

- **Factores relacionados con el paciente:** son los más difíciles de modular. Los conocimientos, creencias, percepciones y expectativas del paciente son relevantes, y traducen el comportamiento del paciente hacia su terapia farmacológica. El estado cognitivo y psicológico, al igual que la motivación y responsabilidad del paciente hacia su condición médica, son fundamentales. A su vez, el olvido, es una de las situaciones más referida por los pacientes ante su baja adherencia²³.

Uno de cada dos pacientes no adhiere adecuadamente al tratamiento de las enfermedades crónicas en países de-

sarrollados, y esta cifra es aún menor en países subdesarrollados²⁰⁻²⁴. En lo que respecta al área CV, la falta de adherencia se traduce en dificultad de alcanzar las metas terapéuticas, mayor incidencia de complicaciones y eventos CV mayores, e incremento en los costos sanitarios. Medicaciones CV tales como las estatinas, anti-trombóticos y antihipertensivos son fármacos de alto impacto social: son drogas ampliamente prescritas, con reconocido beneficio CV, y de alta accesibilidad. Pero, es reconocida la sub-óptima adherencia a estos fármacos. Un meta-análisis reciente en ~ de 370.000 pacientes demostró que la adherencia a drogas era sólo de 57%²². En una revisión de estudios epidemiológicos prospectivos, Chowdhury y cols.²⁴, detectaron un 60% de buena adherencia a terapias CV (buena adherencia es aquella $\geq 80\%$). El riesgo relativo (RR) de presentar enfermedad CV y mortalidad global entre los con buena versus baja adherencia para estatinas, fue de 0.85 y 0.55, y para antihipertensivos de 0.81 y 0.71, respectivamente. Concluyeron que una buena adherencia a terapia se asociaría a 20% menos riesgo de enfermedad CV y 35% de menor riesgo de mortalidad global.

B. Inercia Terapéutica

Se define como inercia terapéutica, la falta o pasividad de acción del profesional sanitario en el inicio o modificación del tratamiento, a pesar de la existencia de múltiples protocolos y guías basados en las evidencias disponibles, que sugieran que esté indicado hacerlo²⁵. Su prevalencia, tanto a nivel nacional como en países europeos y en Norteamérica, alcanza alrededor de un 80 % en diferentes estudios. La inercia terapéutica, junto con la falta de adherencia al tratamiento, justifican que muchos pacientes estén escasamente controlados en los principales FRCV. L. Phillips, creador de este concepto, la definió como “la existencia de una conducta pasiva y complaciente por parte del médico en el tratamiento de algunas enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus”²⁶. El impacto que la inercia terapéutica pueda tener sobre la aparición de eventos, es importante. La ENS 2009, si bien no midió directamente la inercia terapéutica, tradujo en parte la influencia de ésta en las bajas tasas de conocimiento de riesgo y cumplimiento de metas.

Las causas de inercia terapéutica están relacionadas con la sobreestimación del médico por la atención que presta y su escasa adherencia a las guías clínicas. Por otro lado, existiría una tendencia natural para evitar la intensificación del tratamiento con el fundamento de la polifarmacia, recelo en la aceptación de las guías, infraestimación



del riesgo CV y percepción subjetiva “que las cosas van bien”, entre otras. Existirían factores agregados, como temor a efectos adversos, presión por costos, carencia de síntomas, culpabilización del paciente y presión de este²⁷. En este sentido, la simplificación terapéutica que condiciona la administración de combinación de drogas, como la polipíldora, elimina una parte importante de la influencia negativa que genera la inercia terapéutica en la prevención secundaria, mejorando el control simultáneo de 2 FRCV determinantes de gran morbilidad CV, limitando los aspectos relativos a prescripción de polifarmacia al factor costo, temor a efectos colaterales y dosificación insuficiente²⁸.

IV. MEDIDAS PARA OPTIMIZAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA.

Como se ha discutido anteriormente, la adherencia a los medicamentos es un problema bastante complejo. El origen multifactorial del incumplimiento hace necesario establecer estrategias de intervención individualizadas, en función de los factores implicados en la falta de adherencia y las características del incumplidor.²⁻²⁹

• Intervenciones simplificadoras del tratamiento

La simplificación de cualquier tratamiento hacia una combinación fija como se ha discutido, se acompaña de mejores resultados en la adherencia al tratamiento. Son múltiples las pruebas que establecen la relación directa entre la complejidad del tratamiento prescrito (“n” de comprimidos, frecuencia, vía de administración, “n” de fármacos, duración del tratamiento, etc.) y el incumplimiento, y las interferencias con las actividades de la vida diaria del paciente. Toda estrategia encaminada a simplificar el tratamiento debería tener como resultado la mejora en la adherencia³⁰⁻³³. En este sentido, existen algunos importantes ejemplos en la literatura. Uno de ellos es el estudio “FAME, Comprehensive Pharmacy Care Program”, que comparó la medicación dada en forma habitual con medicación empaquetada para cada día y hora en pequeños sobres, manejado por los farmacéuticos de la institución³⁴. Este programa logró mejor adherencia, persistencia, y mejores reducciones en la presión arterial versus la entrega tradicional (96% versus 69%). Otro ejemplo, es el de la polipíldora. Existen varios estudios que han probado esta forma de administración de fármacos. El estudio FOCUS analizó los factores que contribuyen a la falta de adherencia en pacientes post IAM y el efecto de una polipíldora (AAS, ramipril y simvastatina)

en la adherencia y control de los FR en un subgrupo de estos pacientes. El grupo que usó la polipíldora presentó mayor adherencia que el que recibió tratamiento convencional³⁰.

• Intervenciones informativas/educativas

Tienen por objetivo mejorar el cumplimiento a través de la información al paciente sobre su enfermedad, las posibles complicaciones de ésta, el tratamiento prescrito, sus beneficios y efectos adversos, y hacerlo partícipe y responsable de tal manera que adopte la conducta más beneficiosa³⁵. Este proceso se inicia con una entrevista al paciente y con un refuerzo permanente. Puede incluir desde la entrega de información escrita hasta sesiones educativas grupales.

• Intervenciones de apoyo familiar/social

Las personas con depresión, trastornos cognitivos o que viven solas presentan mayores tasas de incumplimiento³⁶⁻³⁷. Al contrario, aquellos con redes de apoyo ya sea familiar o social/comunitaria a nivel primario, cumplen mejor el tratamiento. El estudio EUROACTION³⁸ en pacientes en prevención secundaria en varios países europeos logró, a través de programas de cardiología preventiva multidisciplinarios, coordinados por enfermeras, que el grupo intervenido versus el grupo de cuidado habitual alcanzará mejores objetivos de control en los FRCV y mayor cumplimiento. Por otro lado, pesquisar a tiempo la depresión, es otra intervención que podría tener gran impacto en la adherencia³⁹⁻⁴⁰.

• Fortalecimiento de la relación médico-paciente

Una adecuada relación entre éstos hace posible la creación de un vínculo que permite establecer una estrategia terapéutica, que, al ser compartida por el paciente, hace que sea aceptada como propia y, por lo tanto, existan menos tasas de abandono⁴¹. La adherencia mejora más en programas manejados por enfermeras⁴².

• Intervenciones de refuerzo conductual

Cuando el paciente cree que el tratamiento incidirá positivamente en la evolución de su enfermedad, y cuando se considera responsable del mismo, tiende a adherirse al tratamiento. Una premisa fundamental frente al incumplimiento, es la de “no culpar al paciente”, porque éste es solo uno de los factores implicados en la falta de cumplimiento y no puede descargarse toda la responsabilidad sobre él.

• Combinación de intervenciones

Dado que el incumplimiento es un proceso complejo y mul-



tifactorial, es lógico pensar que la combinación de intervenciones puede obtener mejores resultados que intervenciones aisladas²⁰⁻²¹. La simplificación del tratamiento, la dosis unitaria, y especialmente una polipíldora, son estrategias eficaces que, en que la mayoría de los estudios han mostrado mejoras en la adherencia. Otras estrategias incluyen llamados telefónicos recordatorios y de seguimiento⁴³, utilización de pastilleros con recordatorios electrónicos⁴⁴, blíster calendarios, uso de aplicaciones en celulares inteligentes⁴⁵, mensajería de texto², correos electrónicos⁴⁶, e incluso, desarrollo de comprimidos con tecnología "bluetooth" para monitorear la adherencia⁴⁷.

Se debe, además, incluir el autocontrol por parte del paciente, seguimiento exhaustivo y, eventualmente, terapias de grupo.

V. POLIPÍLDORA COMO ESTRATEGIA PARA OPTIMIZAR LA ADHERENCIA Y LA ACCESIBILIDAD

Concepto y evidencia científica general

El año 2003 Wald y Law⁴⁸ propusieron el concepto de que una polipíldora, conteniendo 3 drogas hipotensoras (tiazida, β -bloqueador e IECA), cada una en la mitad de la dosis habitual, más una estatina, ácido fólico y ácido acetilsalicílico administrada a toda la población mayor de 55 años, reduciría los eventos isquémicos coronarios en un 84% y los AVE en 71%.

Posteriormente, varios estudios en prevención primaria, realizados con polipíldoras de diferentes combinaciones de ácido acetilsalicílico, diuréticos, IECA y estatinas han demostrado reducciones significativas de la presión arterial, del LDL y de la frecuencia cardiaca, con una tolerancia similar a la del placebo. Según estos resultados, la polipíldora debiera reducir el desarrollo de la cardiopatía coronaria en 62% y el AVE 45%. Uno de estos estudios en prevención primaria, el TIPS-3⁴⁹, que se completará el año 2019 investigará el impacto de su uso en eventos CV. La reticencia al uso de una polipíldora en prevención primaria es que algunos pacientes podrían ser sub-tratados y otros sobre-tratados por ser una medicación en dosis fijas de antihipertensivos y estatinas. El ácido acetilsalicílico, por otro lado, también puede producir efectos adversos que hay que considerar. Por otro lado, tanto en prevención primaria como secundaria, no se deben ignorar otros FR mayores asociados, como obesidad, diabetes, tabaquismo y sedentarismo, entre otros, que no serán tratados con la combinación.

Estas consideraciones han llevado a proponer el uso de la

polipíldora en prevención primaria, específicamente en pacientes de alto riesgo, como personas ≥ 55 años y en aquellos con más de un FRCV⁵⁰. Esta estrategia, sin embargo, no ha sido tan exitosa en estudios randomizados⁵¹.

Polipíldora en Prevención Secundaria

En prevención secundaria, la indicación IA por guías de ácido acetilsalicílico, estatinas y IECA posterior a un IAM, un AVE isquémico o un evento isquémico vascular periférico, ha posicionado a la polipíldora como una necesidad. La estimación del efecto de estas drogas por separado, comparado con la combinación en una sola píldora sobre la mortalidad en pacientes coronarios, demuestra que la combinación tiene un efecto incluso superior sobre la disminución de la mortalidad en comparación a cada uno de los fármacos por separado: estatinas solas da un odds ratio (OR) ajustado para mortalidad de 0.53; IECA solo, 0.80; ácido acetilsalicílico solo, 0.50 y [ácido acetilsalicílico+IECA + estatina] 0.29⁵². Zeymer y cols.⁶⁰, en 62 pacientes post IAM que ya estaban recibiendo β -bloqueadores, demostraron que la mortalidad a 1 año era mayor cuando se utilizaba sólo una droga y, progresivamente menor, con el uso de dos o tres drogas (ácido acetilsalicílico, IECA y estatina)⁵³. Otro estudio, en 2706 coronarios, 67% tratados con combinación de ácido acetilsalicílico, estatina, y uno o dos hipotensores por 5 años, demostraron una disminución significativa del IAM (hazard ratio [HR] = 0.68), AVE isquémico (HR = 0.37), mortalidad vascular (HR = 0.53) y mortalidad global (HR = 0.69) comparados con la terapia habitual⁵⁴.

Estos estudios avalan la administración de los tres medicamentos en un solo comprimido. La polipíldora ha demostrado un aumento significativo en la adherencia al tratamiento farmacológico comparado con el tratamiento habitual (componentes por separado). El estudio UMPIRE³² el 2004, en pacientes ≥ 18 años de India, Holanda, Inglaterra e Irlanda, con enfermedad CV o riesgo CV $\geq 15\%$, demostró que el uso de una polipíldora que contenía simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg, ácido acetilsalicílico 75 mg y Atenolol 50 mg (o hidroclorotiazida), en 15 meses, mejoraba la adherencia en un 21% (86 con polipíldora versus 65% con tratamiento habitual). La disminución de presión arterial y LDL fue similar en ambos grupos. Otro de los estudios en prevención secundaria es el estudio FOCUS, mencionado anteriormente realizado en pacientes post IAM. En el año 2013, el laboratorio español Ferrer desarrolló, con una tecnología de vanguardia, una polipíldora conteniendo simvastatina 40 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, y ramipril en 3 dosificaciones (2.5, 5 y 10 mg), para ser usada en este estudio multicéntrico en países con distintas realidades socioeconómicas. Se com-



paró la polipíldora versus las tres drogas por separado. El estudio demostró una adherencia significativamente mejor en el grupo con polipíldora³⁰. Recientemente, Webster y cols.⁵⁵ en un meta-análisis que incluyó 3140 pacientes con enfermedad aterosclerótica, demostraron que, comparada con el cuidado habitual, una polipíldora conteniendo ácido acetilsalicílico, simvastatina, lisinopril, atenolol o hidroclorotiazida, producía una adherencia significativamente más alta (80 versus 50% al año), y una presión arterial sistólica y colesterol LDL significativamente más bajos.

Sin embargo, la pregunta que ha surgido es si esta mayor adherencia con la polipíldora produce mayor reducción de eventos CV. La lógica llevaría a pensar que sí, ya que cada uno de los componentes, sí lo ha demostrado. Bansilal y cols.⁵⁶ trataron de responder esta interrogante: reportaron que en 4.015 pacientes post IAM y 12.976 con enfermedad aterosclerótica crónica seguidos por 2 años, los sujetos completamente adherentes tenían una tasa significativamente menor de eventos CV mayores (19%) comparados con los parcialmente adherentes (25%) o los no adherentes (26%), (HR 0.83 y 0.81, respectivamente). Además, en este estudio, el grupo totalmente adherente tuvo un menor costo por hospitalizaciones secundarias a IAM que los grupos parcialmente o no adherentes. Por último, en la cohorte de enfermos con enfermedad aterosclerótica crónica, el grupo totalmente adherente tuvo una tasa menor de eventos CV mayores (8%) que los parcialmente adherentes (12%) o los no adherentes (17%), como también, menor costo por hospitalizaciones.

En la actualidad, ya existen estudios para determinar el impacto sobre eventos CV usando la polipíldora. Uno de ellos es el estudio SECURE, liderado por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de Madrid -CNIC. Este estudio está comparando el efecto de la polipíldora del laboratorio Ferrer (Tabla 1) en pacientes > de 65 años post IAM de 7 países europeos, versus el cuidado habitual. El objetivo primario es determinar, a través de un punto final combinado, el impacto de esta polipíldora⁴⁹.

Tabla 1

Presentaciones de la polipíldora disponible en Chile

- Ácido acetilsalicílico 100 mg.
- Atorvastatina 20 mg.
- Ramipril 2.5 / 5 / 10 mg. (3 dosificaciones)

Por lo tanto, hay evidencias sólidas para considerar el uso de polipíldora en prevención secundaria después de un IAM, AVE isquémico o enfermedad vascular periférica (Tabla

Tabla 2

Recomendaciones para uso de la polipíldora en Prevención Secundaria (pacientes con enfermedad coronaria, AVE isquémico y/o enfermedad aterosclerótica vascular periférica o carotídea demostradas).

- Paciente con antecedente de no adherencia.
- Paciente con antecedente de polifarmacia que esté medicado con las mismas drogas individuales que contiene la polipíldora.
- Pacientes adultos mayores de áreas rurales del país con problemas de adherencia, por dificultades en el acceso a centros de salud.
- Pacientes que estén recibiendo otra estatina en dosis moderada, y no sean adherentes al tratamiento.
- Pacientes no adherentes al tratamiento que estén recibiendo un antagonista del receptor de angiotensina (ARA II) y no tengan contraindicación de uso de ramipril.

2). La Sociedad Española de Cardiología, en conjunto con la Sociedad Española de Medicina Interna, de Médicos de Familia, de Médicos Generales y de Médicos de Atención Primaria publicaron recientemente un artículo de consenso en el uso de la polipíldora en prevención secundaria⁵⁷. Más recientemente, las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular y la de IAM también sugieren su uso^{58, 59}.

VI. ANÁLISIS ECONÓMICO:

COSTO-EFECTIVIDAD DE LA POLIPÍLDORA

El análisis costo-efectividad tiene por objetivo evaluar, desde un punto de vista económico, dos estrategias de tratamiento. En este caso en prevención secundaria, una sería la multipíldora -tratamiento habitual, en la que se dan por separado los fármacos comúnmente indicados en prevención secundaria- y la otra sería la polipíldora, en la cual se han asociado 3 de estos fármacos en un solo comprimido.

En el análisis se miden los resultados en salud en términos de ocurrencia de eventos CV mayores y se evalúan las diferencias respecto a los gastos en salud, considerando el efecto de cambio en la adherencia por el uso de polipíldora. Los estudios se realizan a través de aplicación de escenarios de costos y resultados en salud en cohortes simuladas de pacientes, y se utiliza información de eficacia proveniente de estudios ya realizados.

Existen dos estudios de costo-efectividad de la polipíldora: uno en el Reino Unido⁶⁰ y el otro en España⁶¹. Ambos utilizaron una versión del modelo de Markov para evaluar los resultados CV, costos y beneficios, y estimar la razón de costo-efectividad incremental por años de vida, y años de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados por el uso de la polipíldora en 10 años. Los resultados se presentan por



eventos CV evitados / 1.000 pacientes y por años de vida y AVAC ganados.

En el Reino Unido, el uso de una polipíldora estimó una reducción de RR de eventos fatales y no fatales de 15%, comparado con la terapia habitual. En el estudio español reportaron que se evitarían 46 eventos no fatales y 11 fatales por cada 1000 pacientes tratados. En ambos estudios, el análisis económico mostró que la estrategia de la polipíldora era más efectiva y a menor costo que terapia convencional, tanto en el costo incremental por años de vida como por AVAC ganados. Otros datos vienen de México⁶². A comienzos del 2016 la polipíldora fue incluida en el cuadro básico de prestaciones del sistema de salud en ese país. Se demostró que, en un período de 20 años, la polipíldora evitaría 7 muertes y 29 eventos CV por 1000 pacientes tratados. Para los supuestos del modelo, la polipíldora resultaría ser una estrategia más costo-efectiva que la terapia habitual. Un estudio similar fue realizado en nuestro país teniendo en cuenta los valores del Ministerio de Salud para IAM (datos no publicados). Se encontró que la alternativa de la polipíldora en Chile resultaría más costosa, pero a su vez más efectiva que el estándar con que se comparó, debiendo por tanto definirse si el aumento de beneficios es aceptable para el aumento de costos observados. En el análisis se obtuvo una tasa de costo-efectividad incremental por eventos CV mayores evitados de \$2.751.492, (costo que implica un evento CV mayor evitado). La disminución calculada de eventos CV mayores mostró que sería necesario tratar 51 pacientes con la polipíldora para evitar 1 evento CV (NNT = 51).

VII. LIMITACIONES, CONTRAINDICACIONES Y CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS EN EL USO DE LA POLIPÍLDORA

Limitaciones de la polipíldora

Los inconvenientes y riesgos de la polipíldora son similares a los de cualquier combinación de dosis fijas de fármacos. Por una parte, no alcanzar los objetivos de control que se exigen y, por otra, los efectos adversos que pueden producir uno o más de sus componentes⁶³. No existen datos precisos sobre la frecuencia de efectos adversos de la polipíldora en comparación con la administración de los tres fármacos por separado. Sin embargo, en estudios realizados con otros tratamientos a dosis fijas, el uso de las combinaciones se ha asociado a incrementos discretos en la frecuencia de efectos secundarios (no graves), en comparación al uso individual de los diferentes fármacos. Es decir, las precauciones en el uso de la polipíldora se derivan de las consideraciones en el uso del ácido acetilsalicílico, ramipril y atorvastatina por

sí mismos, y no del riesgo de efectos adversos secundario a la interacción entre ellos. En caso de presentarse efectos adversos de alguno de los componentes farmacológicos de la polipíldora, se debe suspender su administración e indicar los medicamentos por separado, reemplazando o suspendiendo el medicamento que se sospecha deletéreo. De esta manera no se afecta la adherencia a los otros componentes de la polipíldora.

En relación a la no consecución de los objetivos de control que proponen las guías, debemos separar lo que es la meta de presión arterial, caso en que, sin suspender la polipíldora se puede subir la dosis de ramipril ya que existen 3 formulaciones (2.5, 5 y 10 mg), y/o adicionar otros medicamentos antihipertensivos, según las recomendaciones. En el caso de no alcanzar el nivel de colesterol LDL deseado, existen varias alternativas: a) adicionar ezetimibe 10 mg/día; b) incrementar la dosis de atorvastatina a 40 u 80 mg/día a través de la adición de esta estatina, pero manteniendo la polipíldora, o bien c) suspender la polipíldora y aumentar la dosis de atorvastatina que se requiere, o cambiar a otra estatina más potente, como rosuvastatina, y dar el resto de los componentes por separado. En el caso de intolerancia demostrada a atorvastatina, debe suspenderse la polipíldora y dar los componentes de la polipíldora por separado, cambiando a otra estatina o bien, dando otro medicamento hipolipemiente. Con respecto al ácido acetilsalicílico, en caso de efectos colaterales adversos serios por alergia y/o intolerancia digestiva, se debe suspender la polipíldora. Cabe destacar que la polipíldora no reemplaza las medidas de prevención de insistir en un estilo de vida saludable, ejercicio regular y suspender el hábito tabáquico⁵⁰.

Consideraciones específicas del uso de la polipíldora

Los pacientes que NO debieran recibir la polipíldora:

- Pacientes (en prevención secundaria) que no logran los objetivos de control establecidos en las guías clínicas (de presión arterial y colesterol LDL).
- Pacientes que presenten efectos secundarios adversos a uno de los tres componentes de la polipíldora y que, por lo tanto, requieran de la suspensión del mismo.
- Pacientes con alergia y/o intolerancia conocida previamente a alguno de los componentes de la polipíldora.

Existe un tipo de sujeto, que es el paciente con alto riesgo CV y/o con presencia demostrada de aterosclerosis subclínica (Tabla 3), que, si bien no clasifica estrictamente en el grupo de prevención secundaria, sí se pudiera plantear el uso preventivo de estatinas, IECA y/o ácido acetilsalicílico.



Tabla 3

Recomendaciones, no basadas en la evidencia, para uso de la polipíldora en sujetos con riesgo cardiovascular muy alto o alto con aterosclerosis subclínica (grosor íntima media carotídeo > percentil 75 población de Santiago y/o puntaje de calcio coronario > 0).

- Paciente con antecedente de no adherencia.
- Paciente con antecedente de polifarmacia, que esté medicado con las mismas drogas individuales.
- Pacientes adultos mayores de áreas rurales del país con problemas de adherencia por mal acceso a centros de salud.

En estos pacientes, el uso de la polipíldora debe ser determinado por el médico tratante y el paciente.

¿En qué momento debiera iniciarse la prescripción de la polipíldora?

Es importante recalcar que ninguna guía o recomendación de expertos reemplaza el juicio del médico tratante. Algunos expertos sugieren que en aquellos pacientes coronarios en que se conoce una historia previa de falta de adherencia a tratamiento, y/o en aquellos en que se prevé dificultades en el acceso al mismo, y/o en pacientes que recibirán muchos fármacos, la polipíldora podría ser una buena estrategia de terapia, sea al alta o en los primeros controles ambulatorios. Sin embargo, es importante, recalcar que el mejor momento

para determinar la dosis de estatina para obtener un LDL óptimo es en la 6ta a 8va semana posterior al evento coronario agudo (el colesterol baja en estrés).

Hora de ingesta de la polipíldora

Se recomienda tomarla una vez al día. La cápsula no debe abrirse, ya que el sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos.

VIII. CONCLUSIONES

En vista de la evidencia presentada, los resultados del estudio PURE en Chile y el subóptimo control de los FRCV en nuestro país, creemos que la polipíldora es una excelente estrategia de intervención en la población en prevención secundaria, específicamente la de sujetos post IAM.

Dado que el Estado, a través del plan AUGE, cubre los medicamentos en prevención secundaria, creemos importante incorporar la combinación fija, polipíldora, en el arsenal terapéutico post IAM. Esta estrategia podría mejorar la adherencia de los pacientes a la medicación, mejorar el alcance de objetivos de control de FRCV, y en un futuro, disminuir los eventos CV en pacientes coronarios. La implementación de esta política debiera ser por parte del Estado. Sólo así, las aseguradoras de salud privadas lo incorporarán también en sus planes de salud.



Referencias

1. PEREL P, BIANCO E, POULTER N, et al. Reducing Premature Cardiovascular Mortality By 2025: The World Heart Federation Roadmap. *Global Heart* 2015; 10: 97-8.
2. VARLETA P, AKEL C, ACEVEDO M, et al. [Assessment of adherence to antihypertensive therapy]. *Rev Med Chil* 2015; 143: 569-76.
3. NAZZAL C, LANAS F, GARMENDIA ML, et al. [Universal health coverage and accomplishment of secondary prevention goals among patients with acute myocardial infarction]. *Rev Med Chil* 2013; 141: 977-86.
4. OMS. Estadísticas de Enfermedades Cardiovasculares 2016.
5. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
6. LANAS F, POTTHOFF S, MERCADAL E, SANTIBANEZ C, LANAS A, STANDEN D. [Individual and population risk in acute myocardial infarction: the Chilean INTERHEART study]. *Rev Med Chil* 2008; 136: 555-60.
7. KUNSTMANN S, LIRA MT, GUARDA E, et al. Distribución por sexo de Factores de Riesgo Cardiovascular en Proyecto RICAR. *Rev Chilena de Cardiología* 2003; 22: 137.
8. SCHARGRODSKY H, HERNANDEZ-HERNANDEZ R, CHAMPAGNE BM, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008; 121: 58-65.
9. ENFOQUE DE RIESGO PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: MINSAL Chile, 2014.
10. BOSSERT TJ, LEISEWITZ T. Innovation and Change in the Chilean Health System. *N Engl J Med* 2016; 374: 1-5.
11. INE. Mortalidad en Chile 2003 y 2013. 2015.
12. NAZZAL C, ALONSO FT. Younger women have a higher risk of in-hospital mortality due to acute myocardial infarction in Chile. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66: 104-9.
13. WRITING COMMITTEE M, DROZDA JP, JR., FERGUSON TB, JR., et al. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 68-95.
14. SMITH SC, JR., BENJAMIN EJ, BONOW RO, et al. AHA/ACCF 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. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.
15. AUTHORS/TASK FORCE M, PIEPOLI MF, HOES AW, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: NP1-NP96.
16. YUSUF S, RANGARAJAN S, TEO K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371: 818-27.
17. AVEZUM A, OLIVEIRA GB, LANAS F, et al. Secondary CV Prevention in South America in a Community Setting: The PURE Study. *Glob Heart* 2016.
18. VRIJENS B, DE GEEST S, HUGHES DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691-705.
19. BENNER JS, GLYNN RJ, MOGUN H, NEUMANN PJ, WEINSTEIN MC, AVORN J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-61.
20. HO PM, BRYSON CL, RUMSFELD JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
21. NADERI SH, BESTWICK JP, WALD DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125: 882-7 e1.
22. CLAXTON AJ, CRAMER J, PIERCE C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-310.



23. OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
24. CHOWDHURY R, KHAN H, HEYDON E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-8.
25. ROA L, MONREAL M, CARMONA JA, et al. [Treatment inertia in secondary prevention of cardiovascular disease. FRENA registry]. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 57-63.
26. PHILLIPS LS, BRANCH WT, COOK CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
27. PHILLIPS LS, TWOMBLY JG. It's time to overcome clinical inertia. *Ann Intern Med* 2008; 148: 783-5.
28. GIUGLIANO D, ESPOSITO K. Clinical inertia as a clinical safeguard. *JAMA* 2011; 305: 1591-2.
29. GRIFFITH S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 114-6.
30. CASTELLANO JM, SANZ G, PENALVO JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071-82.
31. BANGALORE S, KAMALAKKANNAN G, PARKAR S, MESSERLI FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.
32. THOM S, POULTER N, FIELD J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 918-29.
33. DEZII CM, KAWABATA H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J* 2002; 95: 68-71.
34. LEE JK, GRACE KA, TAYLOR AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2563-71.
35. KYNGAS H, DUFFY ME, KROLL T. Conceptual analysis of compliance. *J Clin Nurs* 2000; 9: 5-12.
36. SHERBOURNE CD, HAYS RD, ORDWAY L, DIMATTEO MR, KRAVITZ RL. Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1992; 15: 447-68.
37. AL MAHDY H, SEYMOUR DG. How much can elderly patients tell us about their medications? *Postgrad Med J* 1990; 66: 116-21.
38. WOOD DA, KOTSEVA K, CONNOLLY S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999-2012.
39. EZE-NLIAM CM, THOMBS BD, LIMA BB, SMITH CG, ZIEGELSTEIN RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *Journal of hypertension* 2010; 28: 1785-95.
40. GARNER JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *The American journal of cardiology* 2010; 105: 1495-501.
41. LEGIDO-QUIGLEY H, CAMACHO LOPEZ PA, BALABANOVA D, et al. Patients' knowledge, attitudes, behaviour and health care experiences on the prevention, detection, management and control of hypertension in Colombia: a qualitative study. *PloS one* 2015; 10: e0122112.
42. MCCLEERY E, CHRISTENSEN V, PETERSON K, HUMPHREY L, HELFAND M. VA Evidence-based Synthesis Program Reports Evidence Brief: The Quality of Care Provided by Advanced Practice Nurses. VA Evidence-based Synthesis Program Evidence Briefs. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2011.
43. PIETTE JD, WEINBERGER M, MCPHEE SJ, MAH CA, KRAEMER FB, Crapo LM. Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes? *Am J Med* 2000; 108: 20-7.
44. ANDREJAK M, GENES N, VAUR L, PONCELET P, CLERSON P, CARRE A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184-90.



45. KUMAR N, KHUNGER M, GUPTA A, GARG N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *Journal of the American Society of Hypertension* : JASH 2015; 9: 130-6.
46. JING S, NALIBOFF A, KAUFMAN MB, CHOY M. Descriptive analysis of mail interventions with physicians and patients to improve adherence with antihypertensive and antidiabetic medications in a mixed-model managed care organization of commercial and Medicare members. *Journal of managed care pharmacy* : JMCP 2011; 17: 355-66.
47. VOLLMER WM, OWEN-SMITH AA, TOM JO, et al. Improving adherence to cardiovascular disease medications with information technology. *The American journal of managed care* 2014; 20: Sp502-10.
48. WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
49. CASTELLANO JM, BUENO H, FUSTER V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol* 2015; 201: S8-14.
50. LONN E, BOSCH J, TEO KK, PAIS P, XAVIER D, YUSUF S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010; 122: 2078-88.
51. CAREY KM, COMEE MR, DONOVAN JL, KANAAN AO. A polypill for all? Critical review of the polypill literature for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *The Annals of pharmacotherapy* 2012; 46: 688-95.
52. FUSTER V, SANZ G. [Fixed-dose compounds and the secondary prevention of ischemic heart disease]. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 3-9.
53. ZEYMER U, JUNGER C, ZAHN R, et al. Effects of a secondary prevention combination therapy with an aspirin, an ACE inhibitor and a statin on 1-year mortality of patients with acute myocardial infarction treated with a beta-blocker. Support for a polypill approach. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1563-70.
54. LAFEBER M, SPIERING W, VAN DER GRAAF Y, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 166: 282-9 e1.
55. WEBSTER R, PATEL A, SELAK V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 2016; 205: 147-56.
56. BANSILAL S, CASTELLANO JM, GARRIDO E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 789-801.
57. GONZALEZ-JUANATEY JR, MOSTAZA JM, LOBOS JM, ABARCA B, LLISTERRI JL. A Step Ahead in Secondary Prevention of Cardiovascular Risk. Consensus Document on Clinical Use of the Polypill. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69: 547-50.
58. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
59. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
60. BECERRA V, GRACIA A, DESAI K, et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ Open* 2015; 5: e007111.
61. BARRIOS V, KASKENS L, CASTELLANO JM, et al. Usefulness of a Cardiovascular Polypill in the Treatment of Secondary Prevention Patients in Spain: A Cost-effectiveness Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 26: 30151-7.
62. KASKENS L, GRACIA A, RODRIGUEZ MENDOZA M, ESCOBAR JUÁREZ Y, MENDOZA MEDRANO G, SOTO MOLINA H. Economic Evaluation of ASA 100mg, Simvastatin 40mg and Ramipril 5-10mg (POLYPILL) for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Mexico. *Value in Health*; 2016; 19: A652.
63. DE CATES AN, FARR MR, WRIGHT N, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD009868.



In Memoriam

DENTON A. COOLEY, MD (1920 – 2016)

Ricardo Zalaquett S.

Editor Revista Chilena de Cardiología

Recibido el 19 de diciembre 2016 / Aceptado el 22 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 283-284

El día viernes 18 de noviembre de 2016, a la edad de 96 años, falleció en su casa, en la ciudad de Houston, rodeado por sus familiares, Denton A. Cooley, MD. Su esposa, Louise, había fallecido muy recientemente, en octubre de este año, luego de 67 años de matrimonio. Lo sobreviven 4 de sus 5 hijas y numerosos nietos. El lunes anterior había concurrido a su oficina en el *Texas Heart Institute*, como era su costumbre.

Denton Cooley se graduó de la *University of Texas*, como la mayoría de los miembros de su familia, con máximos honores, en 1941. Se recibió de Doctor en Medicina en 1944, en *Johns Hopkins University School of Medicine*, en donde efectuó también su Residencia en Cirugía, la que terminó en 1950. El mismo año en que se recibió de médico, el Dr. Cooley asistió al Dr. Alfred Blalock en la primera operación de un “niño azul”, operación que dio inicio a la cirugía cardiovascular propiamente tal. Luego, pasó un año en Londres con Lord Russell Brock, participando en las primeras operaciones intracardiacas de Inglaterra. En 1951 se incorporó a *Baylor College of Medicine* como Instructor de Cirugía, en el *Methodist Hospital*, en Houston, y a mediados de los años 50 se trasladó al *Texas Children Hospital*, para iniciar en

este la cirugía cardíaca pediátrica. En 1962 fundó el *Texas Heart Institute*, en donde, junto a su equipo quirúrgico, realizó más de 118.800 operaciones a corazón abierto y junto a su equipo de investigadores ganó amplio reconocimiento en el desarrollo de los aparatos de asistencia ventricular y corazón artificial.

En mayo de 1968, Denton Cooley efectuó el primer trasplante cardíaco exitoso de Norteamérica. Si bien el paciente requirió luego un retrasplante, vivió alrededor de 7 meses, pudiendo ser dado de alta a su hogar. En abril de 1969, Cooley efectuó el primer implante de un “Corazón Artificial” en un paciente de 47 años, como puente a un trasplante cardíaco, el cual se efectuó 65 horas después. Este corazón artificial fue desarrollado junto a Domingo Liotta, originario de Córdoba, Argentina. Si bien por esto, Denton Cooley alcanzó fama y reconocimiento mundial, su aporte a la cirugía cardiovascular en general, tanto de adultos como de niños, fue inmenso y abarcó prácticamente todas sus áreas.

Denton A. Cooley recibió numerosos premios y honores, entre los que destaca la “*Medal of Freedom*”, la más alta condecoración que un civil puede recibir en Norte-

Correspondencia:
Dr. Ricardo Zalaquett
Editor Revista Chilena de Cardiología
rzalaquett@sochicar.cl
22690078



Denton A. Cooley, MD, y su esposa Louise entrando al Hotel O'Higgins de Viña del mar, sede del Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, en 1968. (Fotografía gentileza del Dr. Claudio Arretz).

américa, de manos del Presidente Ronald Reagan, y fue presidente de la *Society of Thoracic Surgeons*, en 1993. Fue autor o co-autor de más de 1.400 artículos científicos y de 12 libros, entre los que destaca su autobiográfico “*100,000 Hearts, A Surgeon's Memoir*”.

El Doctor Denton Cooley formó a toda una generación de cirujanos cardiovasculares, provenientes de prácticamente todos los países del mundo, los que formaron la

Denton A. Cooley Cardiovascular Surgical Society en 1972, la que se ha mantenido activa hasta la actualidad y en la que destacan los cirujanos chilenos Claudio Arretz, Arturo Gil e Ivo Eterovic.

Denton Cooley fue invitado al Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de 1968, efectuado en Viña del Mar, siendo presidente el Doctor Roberto Pichard y Secretario General el Doctor Gerardo Gómez.



Entrenar más para una mejor salud: ¿Hasta cuánto puedo correr?

Luigi Gabrielli¹, Pablo Castro¹, Fernando Yañez¹.

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

Recibido el 24 de noviembre 2016 / Aceptado el 8 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 285-287

Señor Editor:

El ejercicio físico ha sido considerado durante mucho tiempo como un elemento esencial para mantener la salud cardiovascular y una herramienta importante para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca crónica¹. Aparte de los beneficios cardiovasculares, el ejercicio está relacionado con una reducción del riesgo de padecer demencia, accidente vascular cerebral, diferentes tipos de cáncer, fractura por osteoporosis y depresión, entre otras patologías². Por otro lado, en la población general el comportamiento sedentario se asocia a un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas, y en particular con la incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares³.

En los últimos años, incluido en nuestro país, un grupo creciente de personas realizan entrenamiento físico intenso y prolongado. Además, participan en competencias deportivas denominadas extremas por su duración y nivel de exigencia, mucho más allá de las recomendaciones básicas de

ejercicio sistemático para mantener un estado de salud óptimo. Este entrenamiento puede conducir a diferentes cambios adaptativos eléctricos y estructurales del corazón que se denominan desde hace más de un siglo "síndrome de corazón de atleta"⁴. Este conjunto de cambios, secundarios a diferentes volúmenes y tipos de sobrecarga de trabajo físico se considera, en la mayoría de los casos, una condición reversible y benigna e incluso favorable para un mejor rendimiento deportivo. Sin embargo, han aparecido dudas sobre el impacto biológico del entrenamiento intenso y en el último tiempo se ha descrito un subgrupo de sujetos probablemente predispuestos, en que este proceso de remodelación cardíaca produce cambios agudos posiblemente deletéreos en la morfología y función cardíaca sin un claro significado clínico a largo plazo^{5,6}. Por otra parte, parece existir una respuesta biológica individual al ejercicio físico caracterizado por distintas magnitudes de elevación de biomarcadores de daño miocárdico, inflamación, estrés oxidativo, fibrosis e hipertrofia ventricular frente a esfuerzos y entrenamientos equivalentes⁷. Este remodelado cardíaco potencialmente

Correspondencia:

Luigi Gabrielli
Pontificia Universidad Católica de Chile.
lgabriel@uc.cl



daño se ha denominado “Cardiomiopatía de Pheidippides”, en recuerdo del soldado ateniense que en el año 490 AC murió de manera súbita en relación a ejercicio extremo. Desde entonces, se han publicado numerosos informes de atletas de resistencia que sufren complicaciones cardíacas en entrenamiento o competencia. Sin embargo, la incidencia de muerte en un maratón es baja: 0,5 a 1 en 100.000 participantes. Por otra parte, aunque existen reportes que deportistas de alto nivel que muestran una sobrevida hasta 8 años mayor que la población general, cada vez hay más evidencia que el entrenamiento continuo y vigoroso (> 20 millas por semana) parecería no entregar un beneficio en la sobrevida a largo plazo y podría ser incluso perjudicial^{8,9}. Por tanto, existe un número importantes de preguntas que deberán ser dilucidadas:

1. ¿Es posible identificar un nivel de intensidad o volumen de ejercicio deletéreo en un atleta individual?

2. ¿El impacto biológico del entrenamiento intenso depende de factores genéticos, ambientales o de las características del proceso de entrenamiento y competencia?

3. ¿La respuesta individual al ejercicio de biomarcadores de inflamación general o daño cardiovascular se relaciona con el remodelado cardíaco?

4. ¿Cuáles son los biomarcadores y/o métodos de imágenes que pueden evaluar mejor y permitir el seguimiento de un real daño cardíaco posterior a un ejercicio intenso?, ¿Cuál es el mejor momento de la evaluación?

No cabe duda que el ejercicio físico es una parte fundamental dentro del concepto de salud cardiovascular óptima¹⁰, pero: ¿cuánto y cómo entrenar?

Para contestar estas interrogantes se realizará un estudio en atletas de alto rendimiento en el contexto de la maratón de Santiago. Se medirán biomarcadores de daño cardiovascular, inflamación y estrés oxidativo, además se hará un análisis de la función cardíaca en los corredores, empleando técnicas de deformación de imagen, previo a la competencia y con posterioridad a ésta. Esta evaluación se hará en grupos, según el volumen y carga de entrenamiento histórico de los deportistas.



Referencias

1. LAWLER PR, FILION KB, EISENBERG MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-584.
2. LAURIN D, VERREAULT R, LINDSAY J, MACPHERSON K, ROCKWOOD K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*. 2001;58:498-504.
3. BISWAS A, OH PI, FAULKNER GE, BAJAJ RR, SILVER MA, MITCHELL MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 123-32.
4. AGREBI B, TKATCHUK V, HLILA N, MOUELHI E, BELHANI A. Impact of specific training and competition on myocardial structure and function in different age ranges of male handball players. *PLoS One*. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0143609.
5. GABRIELLI L, BIJNENS BH, BUTAKOFF C, DUCHATEAU N, MONTERRAT S, MERINO B, et al. Atrial functional and geometrical remodeling in highly trained male athletes: for better or worse?. *Eur J Appl Physiol*. 2014; 114: 1143-52.
6. GABRIELLI L, BIJNENS BH, BRAMBILA C, DUCHATEAU N, MARIN J, SITGES-SERRA I, et al. Differential atrial performance at rest and exercise in athletes: Potential trigger for developing atrial dysfunction?. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26:1444-1454.
7. SIEGEL AJ, JANUZZI J, SLUSS P, LEE-LEWANDROWSKI E, WOODM, SHIREY T, et al. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *Am J Clin Pathol*. 2008; 129: 948-951.
8. SCHNOHR P, O'KEEFE JH, MAROTT JL, LANGE P, JENSEN GB. DOSE of jogging and long term mortality. The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 411-419.
9. MERGHANIA, MALHOTRA A, SHARMA S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:232-40.
10. SHAY CM, GOODING HS, MURILLO R, FORAKER R. Understanding and Improving Cardiovascular Health: An Update on the American Heart Association's Concept of Cardiovascular Health. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58: 41-9.



Fe de erratas

En el trabajo publicado en la Revista Chilena de Cardiología 2 de 2015 (Rev Chil Cardiol 2015; 34: 100-105), titulado “CAMBIOS AGUDOS EN LA FUNCIÓN AURICULAR DERECHA POST USO DE ILOPROST INHALATORIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: ESTUDIO CON TÉCNICAS DE DEFORMACIÓN DE IMAGEN”, de los autores Andrés Kanacri, Luigi Gabrielli, Julián Vega, Rodrigo Saavedra, Samuel Córdova, Pablo Sepúlveda, y Pablo Castro, se detectó el siguiente error que se corrige a continuación:

- Se publicó el siguiente título en inglés que no corresponde al trabajo:

Intracoronary Adenosine during Primary Angioplasty and Coronary Flow preservation

- El título correcto del abstract es el siguiente:

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



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:
revistacardiologia@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 y fuente de financiamiento; en caso de que no lo hubiese debe también especificarse. 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. El número de figuras debe limitarse a 4 como máximo.

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 "Página de títulos" se especifica lo relativo a fuente de financiamiento.
- 8. 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.
- 9. 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.
- 10. 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.
- 11. 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.
- 12. Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas.
- 13. 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

CALENDARIO ACTIVIDADES

SOCHICAR 2017

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular



