



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Bustamante MJ, et al. Impacto de la rehabilitación cardiovascular en la calidad de vida.
- Muñoz C, et al. Cirugía cardíaca en pacientes con infección por VIH.

Investigación Básica

- Hevia D, et al. Microvesículas extracelulares en infarto del miocardio.

Experiencia Clínica

- Flores P, et al. Endocarditis infecciosa: casos de últimos 5 años.

Caso Clínico

- Martínez G, et al. TAVI con apoyo de CEC en paciente con insuficiencia aórtica.
- Flores P, et al. Arteritis de Takayasu y estenosis de ramas pulmonares.

Preguntas y Respuestas

- Asenjo R. Taquicardia a complejo ancho asociada a fibrilación auricular.

Documentos

- López R, et al. Consentimiento informado en clínica y en investigación.

Historia de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular

- Zalaquett R. Nina Braunwald (1928-1992), primera mujer cirujano cardiovascular.

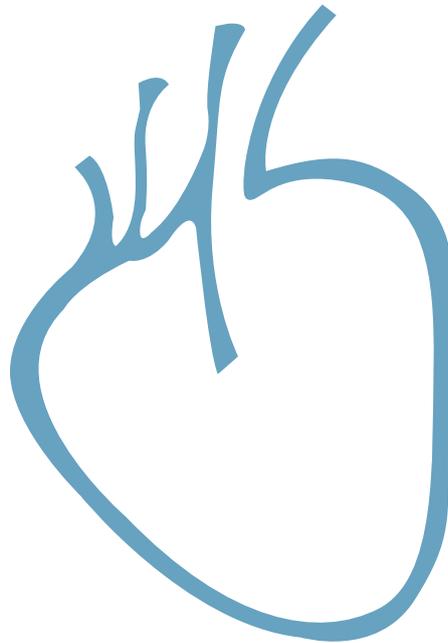
Carta al Editor

- Romero T. Uso de la poli-píldora para la prevención cardiovascular en Chile.

Noticias del Editor

- Zalaquett R. Premio Magda Heras.

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente

Dr. Alejandro Dapelo

Vicepresidente

Dr. Juan Carlos Prieto

Past Presidente

Dr. Alejandro Martínez

Tesorero:

Dr. Marcelo Llancaqueo

Secretaria:

Dra. Flor Fernández

Directores 2016-2017

Dr. Jorge Carabantes

Dra. Flor Fernández

Dr. Marcelo Llancaqueo

Dr. Mauricio Fernández

Dr. Hernán Prat

Directores 2017-2018

Dr. Carlos Fernández

Dr. Luis Sepúlveda

Dra. Bárbara Clericus

Dr. Manuel Méndez

Dr. Gonzalo Alarcón

Filiales Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente Filial V Región Dr. Manuel Novajas

Presidente Filial Concepción Dr. Enrique Seguel

Presidente Filial Sur Dr. Rodrigo Miranda

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

- **Impacto de un programa de rehabilitación cardiovascular fase II sobre la calidad de vida de los pacientes** 9

María José Bustamante, Mónica Acevedo, Giovanna Valentino, Cinthia Casabellas, María José Saavedra, Marcela Adasme, Lorena Orellana, Ismael Vergara, Ramón Corbalán, Carlos Navarrete.

- **Cirugía cardíaca en pacientes infectados por Virus de Inmunodeficiencia Humana** 17

Cecilia Muñoz, Oscar Corsi, Carlos Pérez, Ricardo Zalaquett.

Investigación Básica

- **En el infarto agudo al miocardio los niveles plasmáticos de microvesículas extracelulares se elevan más precozmente que el aumento de la Troponina-I** 24

Daniel Hevia, Jorge Cifuentes, Olga Alvarado, Pamela San Martín, Pía Venegas, Michel Coron, Ignacio Cabrera, Sofía López, Karin Oyarce, Francisca Rojas, Ximena Sazo, Martina Vallejos, Tania Weil, Ricardo Larrea, Carlos E. Irrarrázabal.

Experiencia Clínica

- **Endocarditis infecciosa: caracterización clínica de la enfermedad. Revisión de casos de los últimos 5 años** 34

Pablo Flores, Nicolás González, Pablo Betancourt, Javiera Berho, Carlos Astudillo, Cecilia García y Juan Rojas.

Casos Clínicos

- **Implante percutáneo de válvula aórtica con apoyo de circulación extracorpórea en paciente con insuficiencia aórtica severa** 41

Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Samuel Córdova, Ramón Corbalán, Guillermo Lema, Rodrigo Bahamondes, Alejandro Martínez, Ricardo Zalaquett.

- **Arteritis de Takayasu con estenosis severa de ramas pulmonares principales** 46

Pablo Flores, Nicolás González, Carlos Astudillo.



Preguntas y Respuestas

- *Taquicardia de complejo ancho en paciente con fibrilación auricular permanente*
René Asenjo. 53

Documentos

- *Consentimiento informado en medicina. Práctica clínica e investigación biomédica*
Rodrigo López, Patricio Vega. 57

Historia de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular

- *Nina Braunwald, MD (1928-1992). Primera mujer cirujano cardiovascular y cirujano del primer reemplazo valvular mitral exitoso, a 25 años de su muerte*
Ricardo Zalaquett. 67

Cartas al Editor

- *Acerca del documento SOCHICAR sobre la adherencia farmacológica en la prevención cardiovascular en Chile: ¿Qué más se necesita fuera del uso de la polipíldora?*
Tomás Romero. 73

Noticias del Editor

- *Premio “Magda Heras”, al mejor trabajo publicado en Revistas Cardiovasculares Iberoamericanas*
Ricardo Zalaquett. 75



Summary

Clinical Research

- **Quality of life: impact of a phase II Cardiovascular Rehabilitation Program** 9
María José Bustamante, Mónica Acevedo, Giovanna Valentino, Cinthia Casasbellas, María José Saavedra, Marcela Adasme, Lorena Orellana, Ismael Vergara, Ramón Corbalán, Carlos Navarrete.
- **Cardiac Surgery in HIV positive patients** 17
Cecilia Muñoz, Oscar Corsi, Carlos Pérez, Ricardo Zalaquett.

Basic Research

- **Plasma levels of extracellular macrovesicles are elevated earlier than troponin-I in patients with myocardial infarction.** 24
Daniel Hevia, Jorge Cifuentes, Olga Alvarado, Pamela San Martín, Pía Venegas, Michel Coron, Ignacio Cabrera, Sofía López, Karin Oyarce, Francisca Rojas, Ximena Sazo, Martina Vallejos, Tania Weil, Ricardo Larrea, Carlos E. Irarrázabal.

Clinical Experience

- **Infective endocarditis: clinical experience in the last five years** 34
Pablo Flores, Nicolás González, Pablo Betancourt, Javiera Berho, Carlos Astudillo, Cecilia García y Juan Rojas.

Clinical Cases

- **Trans catheter aortic valve implantation with extra corporeal circulation support in a patient with severe aortic insufficiency** 41
Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Samuel Córdova, Ramón Corbalán, Guillermo Lema, Rodrigo Bahamondes, Alejandro Martínez, Ricardo Zalaquett.
- **Takayasu's arteritis with severe stenosis of main pulmonary artery branches** 46
Pablo Flores, Nicolás González, Carlos Astudillo.



Questions and Answers

- *Wide QRS tachycardia in a patient with persistent Atrial Fibrillation* 53
René Asenjo.

Documents

- *Informed consent for clinical practice and clinical research* 57
Rodrigo López, Patricio Vega.

History of Cardiology and Cardiovascular Surgery

- *Nina Braunwald, MD (1928-1992). First female cardiovascular surgeon and first surgeon to perform a successful mitral valve replacement* 67
Ricardo Zalaquett.

Letters to the Editor

- *Cardiovascular prevention in Chile: What do we need beyond the polypill?* 73
Tomás Romero.

Editor's news

- *Magda Heras Prize for the best paper published in Ibero-American Cardiovascular Journals* 75
Ricardo Zalaquett





Impacto de un programa de rehabilitación cardiovascular fase II sobre la calidad de vida de los pacientes

María José Bustamante¹, Mónica Acevedo¹, Giovanna Valentino^{1, 2},
Cynthia Casasbellas¹, María José Saavedra¹, Marcela Adasme¹, Lorena Orellana¹, Ismael Vergara¹,
Ramón Corbalán¹, Carlos Navarrete³.

1 Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, División de Enfermedades Cardiovasculares.

2 Unidad Docente Asociada de Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3 Departamento de Matemáticas, Universidad de La Serena.

Recibido el 21 de enero 2017 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 9-16

Antecedentes: La rehabilitación cardiovascular (RCV) ha demostrado mejorar la capacidad física (CF) y la calidad de vida. La relación de estos aspectos ha sido escasamente reportada en Chile.

Objetivos: 1) Determinar el impacto de la RCV fase II sobre la calidad de vida, medida por la encuesta SF36 y, 2) determinar qué factores, relacionados con el paciente, pueden incidir en esta relación.

Método: Estudio prospectivo en sujetos que completaron 36 sesiones de un programa de RCV y Prevención Secundaria (PREV2). Se registraron al ingreso y final de la RCV: antecedentes médicos, factores de riesgo cardiovascular (CV), parámetros antropométricos, previsión de salud, CF (determinada por los metros caminados en test de marcha de 6 minutos-TM6) y puntaje en la encuesta SF36.

Resultados: 277 sujetos (78% hombres, edad

59 años). Hubo una mejoría significativa en: a) los metros caminados (diferencia final/inicial= 56 metros, $p<0.0001$), b) puntaje de salud física (68 vs 79; $p<0.0001$), c) salud emocional (68 vs 78, $p<0.0001$) del SF36. Los hombres caminaron más metros promedio ($p<0.0001$). Hubo una asociación significativa entre los deltas del TM6 final-inicial y SF36 final-inicial, sólo para salud física ($p<0.01$). Por un aumento de 10 metros caminados en el TM6 final se incrementa el puntaje de la SF36 para salud física (Hombres: 0.38/ Mujeres: 1.52). La mejoría en la salud emocional sólo se asoció significativamente con los cambios en la salud física ($p<0.0001$).

Conclusión: Los pacientes que asisten a un programa de RCV mejoran significativamente su capacidad aeróbica, y su percepción de salud física y emocional.

Correspondencia:

Dra. Mónica Acevedo
División de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
Portugal 61, Santiago Centro, Santiago, Chile
Fono: 562-23543334
macevedo@med.puc.cl



Quality of life: impact of a phase II Cardiovascular Rehabilitation Program

Background: Cardiovascular rehabilitation (CVR) has been shown to improve functional capacity (FC) and quality of life. The relation between these aspects has been scarcely reported in Chile.

Objectives: 1) To determine the impact of the CVR phase II program on quality of life as measured by the SF36 survey and 2) to determine which patient related factors can influence this relationship.

Method: Prospective study in subjects who completed 36 sessions of an RCV and Secondary Prevention program (PREV2). Medical records, cardiovascular risk factors (CV), anthropometric parameters, health forecast, functional capacity (FC) (determined by meters walked on 6-minute Walking test-TM6) and SF36 scores were recorded at the beginning and end of the CVR.

Results: Data on 277 subjects (78% men, age 59 years) was analyzed. There was a significant impro-

vement in: a) walking meters (final / initial difference = 56 meters, $p < 0.0001$), b) physical health score (68 vs 79, $p < 0.0001$), c) emotional health (68 vs 78, $p < 0.0001$) of the SF36. The men walked more meters ($p < 0.0001$). There was a significant association between delta TM6 final-initial and SF36 final-initial only for physical health ($p < 0.01$). For an increase of 10 meters walked in the final TM6, SF36 score for physical health increased 0.38 points in men and 1.52 in women. Improvement in emotional health was significantly associated only with changes in physical health ($p < 0.0001$).

Conclusion: Patients attending a phase II cardiovascular rehabilitation program significantly improve their aerobic capacity, and their perception of physical and emotional health.

Key words: Cardiovascular rehabilitation; quality of life; secondary prevention.



Introducción:

La RCV fase II es indicación clase IA en todas las guías internacionales de PREV2¹. Sus beneficios en la CF, como en calidad de vida, han sido ampliamente documentados^{2, 3, 4}. El ejercicio físico aplicado en estos programas se relaciona con mejoría de la capacidad aeróbica y reducción de la mortalidad CV^{5, 6, 7}.

Si bien la manera más objetiva de medir la capacidad aeróbica es a través del consumo de oxígeno máximo (VO₂max), existen pruebas submáximas validadas y muy utilizadas por su fácil aplicación y menor costo. El test de marcha de 6 minutos (TM6) es una de ellas. Estima la CF, siendo un buen indicador de la tolerancia al ejercicio, reflejando actividades de la vida diaria y traduciendo la utilización de vías metabólicas aeróbicas^{8, 9}. Es una prueba válida y confiable en la población con patología cardíaca¹⁰, y un factor pronóstico de morbi-mortalidad en esa población^{8, 10}. Por otro lado, la RCV genera importantes cambios en la calidad de vida de los pacientes. En trabajos randomizados, comparando instrumentos de intervención psicológica (psicoterapia) versus antidepresivos más ejercicio, se ha demostrado que esta última combinación es estadísticamente mejor que el apoyo psicoterápico por sí solo¹¹. Por ello, medir el impacto de la RCV en la calidad de vida se ha transformado en un objetivo tan importante como la mejoría en la CF^{10, 13, 14}. Se ha reportado que después de solo 6 semanas en RCV se mejora la calidad de vida, cambios que se mantienen hasta el año post RCV^{6, 12}.

El Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire (SF36) es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar calidad de vida, y ha sido validado en distintas poblaciones y condiciones clínicas.^{13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22}.

Sin embargo, a pesar de la amplia evidencia respecto del impacto de la RCV sobre la calidad de vida, además de la mejoría en la CF, no existen datos nacionales que den a conocer los resultados de este hecho. Probablemente, se debe a que la principal preocupación del grupo cardiológico es la cuantificación de la mejoría en la CF. Sin embargo, en la actualidad, la calidad de vida ha cobrado mayor importancia ya que la mejoría en el ámbito social y emocional mejora la adherencia de los pacientes a la terapia farmacológica, controles clínicos y a un estilo de vida saludable, que incluye el ejercicio mismo.

El objetivo del presente estudio es describir el impacto de un programa de RCV sobre la capacidad funcional y su impacto en la calidad de vida de sujetos en PREV2 que completaron las 36 sesiones del programa.

Material y método:

Se efectuó un estudio prospectivo en 277 pacientes que ingresaron al programa de RCV y PREV2 de un hospital universitario entre Octubre 2001 y Diciembre 2015.

• Recolección de datos:

Todos los sujetos fueron integrados a la Fase II de la RCV que dura 36 sesiones (aproximadamente 12 semanas). Se incluyeron pacientes en PREV2 y pacientes en prevención primaria, pero que clasificaran como equivalente coronario: diabéticos, insuficientes renales, pacientes con enfermedad aterosclerótica de territorio no coronario, y aquellos con puntaje de riesgo AHA 2013 > 7.5% (PREV1) o sea, pacientes de alto riesgo CV. También se incluyeron pacientes valvulares operados, por cirugía tradicional. Se excluyeron todos aquellos pacientes que no completaron las 36 sesiones del programa. Esto, porque la evidencia es categórica en que los máximos beneficios de la RCV se consiguen después de las 24 semanas.

Se registraron en la ficha clínica los antecedentes mórbidos, factores de riesgo CV, tipo de intervención CV (procedimiento percutáneo con stent, cirugía de revascularización coronaria y/o tratamiento médico óptimo), tipo de previsión de salud y años de estudio. Tanto al ingreso como a las 36 sesiones, se realizó un TM6 supervisado por kinesiólogo según protocolo ATS⁸, se aplicó la encuesta de calidad de vida SF36 y se midieron el índice de masa corporal (IMC), cintura, e índice de cintura-cadera. Todos los sujetos asistieron al programa 2 a 3 veces por semana.

La prescripción de ejercicio la realizó un cardiólogo basándose en los METs caminados y la frecuencia cardíaca alcanzada en una prueba de esfuerzo máxima graduada por síntomas, que se realiza a todos los pacientes que ingresan al programa. La rutina de ejercicio fue supervisada por un kinesiólogo y una enfermera, y consistió en: calentamiento previo, entrenamiento aeróbico en cicloergómetro, cinta ergométrica o elíptica, con una intensidad de 50 a 80% de la frecuencia cardíaca de reserva o el 60 a 85% del VO₂máx más ejercicios de sobrecarga al 70% de 1 repetición máxima, vuelta a la calma y flexibilidad. En cada sesión se monitorearon signos vitales en reposo y ejercicio y se evaluó la sensación subjetiva de fatiga con la Escala de Borg²¹ durante el ejercicio, para graduar su intensidad. Todos los sujetos recibieron educación programada acerca de sus FRCV, medicamentos, cambios de estilos de vida y planteamiento de sus objetivos en el programa.

• Definición de Factores de Riesgo Cardiovascular

Hipertensión: se consideró hipertensos a todos los suje-



tos con diagnóstico médico de HTA, con o sin fármacos y a aquellos con más de 2 determinaciones de PA \geq 140/90 mmHg.

Dislipidemia: sujetos con diagnóstico médico de hipercolesterolemia, con o sin tratamiento farmacológico, y aquellos con colesterol total \geq 200 mg/dL, y/o colesterol HDL $<$ 40 en hombres y $<$ 50 mg/dL en mujeres.

Obesidad: sujetos con IMC \geq 30 y, obesos abdominales (cintura hombres \geq 90 y mujeres \geq 80 cm).

Diabetes: sujetos con diagnóstico médico de diabetes con o sin medicamentos, y aquellos con glicemia de ayuno \geq 126 mg/dL en examen de ingreso; se consideró hiperglicemia si la glicemia de ayuno era \geq 100 mg/dL.

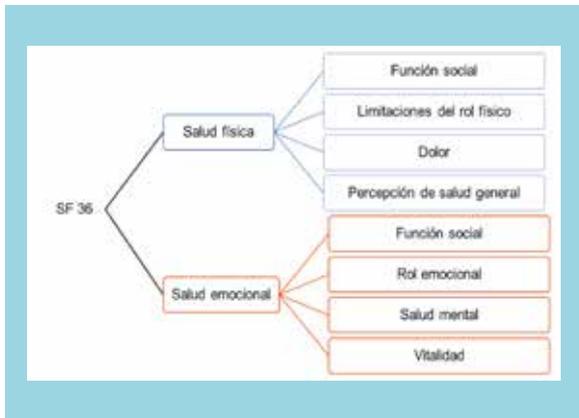
Historia familiar de cardiopatía: eventos coronarios precoces en uno o más familiares directos (hombre $<$ 55 y/o mujer $<$ 65 años).

• **Test de Marcha de 6 minutos:**

Se realizó según el protocolo de la American Thoracic Society⁸. Los sujetos caminaron durante 6 minutos y se registraron los metros caminados, frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria basalmente y al término de la prueba.

• **Encuesta de Calidad de Vida**

Se aplicó de forma individual (auto aplicada) o, excepcionalmente, por la enfermera del programa en sujetos con discapacidad visual. La encuesta SF36 consta de 36 ítems que exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones del rol físico, rol emocional, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. El puntaje se obtiene codificando y promediando cada dimensión, obteniendo un valor entre 0 y 100, siendo esto directamente proporcional al estado de salud²². Para el análisis de los datos, las dimensiones se agruparon en dos áreas según las normas de SF36 de EEUU²³.



Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva para valores iniciales, finales y para la diferencia, tablas de contingencia con asociación analizada según test exacto de Fisher. Las hipótesis relacionadas con la mejoría después del programa de rehabilitación se probaron mediante test t pareados y modelos de regresión lineal.

Resultados:

De un universo de 1444 sujetos, 1167 no completaron las 36 sesiones del programa. En la Tabla 1, se puede ver que los pacientes que no terminaron las 36 sesiones, llamados no adherentes, eran más fumadores, menos dislipidémicos, más obesos, y tuvieron una menor prevalencia de cirugía cardíaca e intervenciones percutáneas comparado a los 277 que sí terminaron el programa (adherentes). Pero no hubo diferencias significativas entre los grupos en los promedios iniciales del TM6 y en la encuesta SF36.

De los 277 sujetos que completaron el programa, 70% correspondía a sujetos de PREV2 (N=194) y el resto a PREV1. La prevalencia de factores de riesgo fue: Hipertensión arterial 60%, Diabetes 14%, tabaquismo 3%, Dislipidemia 81%, Obesidad 22%, Sedentarismo 78% y antecedente familiar de cardiopatía coronaria 25%. Las intervenciones post evento coronario fueron: angioplastía con stents 47%, revascularización quirúrgica 37% y tratamiento médico 2% (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y promedios de puntaje de Encuesta SF 36 entre sujetos adherentes y no adherentes al programa (2001 – 2015).

	Grupo no adherente (n=1166)	Grupo adherente (n=277)	P
Edad (años)	57	58.5	0.05
Mujeres (%)	30%	22%	<0.01
Hipertensión arterial (%)	55%	60%	NS
Diabetes (%)	13%	14%	NS
Tabaquismo (%)	13%	3%	<0.0001
Dislipidemia (%)	66%	81%	<0.0001
Obesidad (%)	30%	22%	<0.01
Sedentarismo (%)	82%	78%	NS
Cirugía (%)	19%	26%	0.02
Angioplastía + Stent (%)	24%	34%	<0.01
Tratamiento médico (%)	2%	2%	NS
SF36 física inicial	20%	18%	NS
SF36 emocional inicial	21%	20%	NS
Test de Marcha 6' inicial	98%	90%	NS



TABLA 2: Promedio de metros caminados en el test de marcha de 6 minutos y puntajes de la Encuesta SF 36 en sus aspectos físico y emocional al inicio y término de 36 sesiones del programa de prevención secundaria y rehabilitación cardiovascular.

	Mujeres		Hombres		Grupo Total		p Grupo total (final v/s inicial)
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicia	Final	
TM6	482 ± 65	530 ± 66	553 ± 91	609 ± 96	537 ± 90	591 ± 96	<0.0001
Salud emocional	62 ± 22	75 ± 15	69 ± 19	79 ± 19	68 ± 20	78 ± 18	<0.0001
Salud física	61 ± 19	75 ± 16	68 ± 18	81 ± 13	68 ± 18	80 ± 14	<0.0001

Hubo una alta prevalencia de factores de riesgo en los 277 sujetos que completaron el programa. Más del 50% tenían dislipidemia, sedentarismo o hipertensión. Una prevalencia menor se observó para diabetes, obesidad y tabaquismo. Las principales intervenciones fueron la angioplastia con stents y la cirugía de revascularización. Un mínimo de pacientes recibía solo tratamiento médico (Tabla 1).

Al analizar el grupo total de pacientes hubo una mejoría de 10% (promedio de 56.4 metros) en la distancia caminada del TM6, lo que fue estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). Tanto hombres como mujeres mejoraron la distancia, pero los hombres caminaron más metros que las mujeres, tanto al inicio como al final del programa, siendo estas diferencias significativas (Tabla 2).

El puntaje de la SF36 para salud emocional y salud física mejoró tanto en hombres como en mujeres en forma significativa. Sin embargo, el puntaje fue mayor para los hombres, tanto en la evaluación inicial, como en la evaluación final (Tabla 2). Al evaluar la SF36 para el grupo total de pacientes, se observó una diferencia de 10.5 puntos en salud emocional y de 11.6 puntos en salud física ($p < 0.0001$, respectivamente).

Al asociar los resultados de la mejoría en la distancia caminada con los resultados de la SF36 (final-inicial), se observó que, por cada 10 metros de aumento en la distancia recorrida, se obtuvo una mejoría promedio de 0.38 puntos para los hombres y 1.52 puntos en las mujeres en el ámbito de la salud física ($p = 0.01$) (Figura 1). Al determinar los factores involucrados en el incremento de la capacidad aeróbica, la presencia de Hipertensión arterial determinó una menor distancia caminada al término de la RCV ($p = 0.038$).

Por otra parte, al determinar los factores involucrados en el incremento de la percepción de la salud física en el SF36, se encontró que sólo la mejoría en los metros caminados determinó una mejor salud física. Otros factores, como hipertensión, diabetes, obesidad o sedentarismo previo, no se

Figura 1: Se muestra la diferencia en la distancia caminada en el test de marcha de 6 minutos y la diferencia obtenida en la percepción de Salud Física en la Encuesta de Calidad de Vida SF36, según sexo.

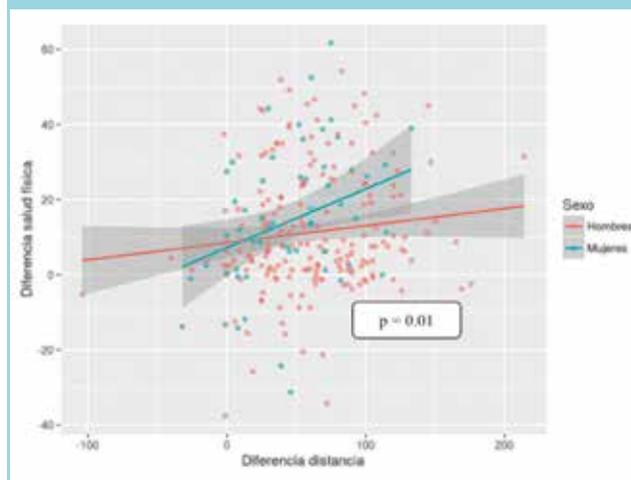
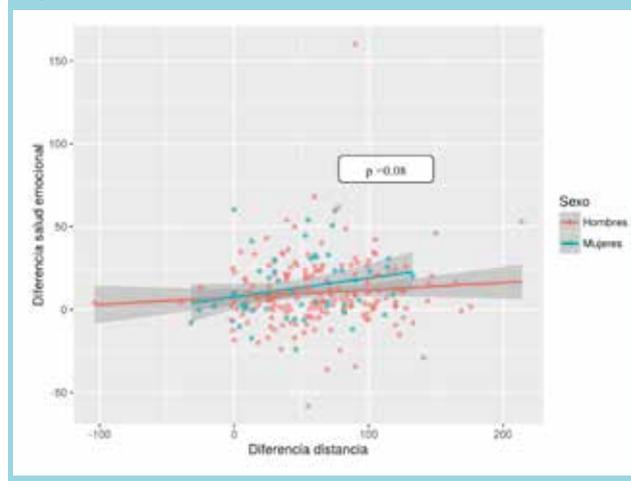


Figura 2: Se muestra la diferencia en la distancia caminada en el test de marcha de 6 minutos y la diferencia obtenida en la percepción de Salud Emocional en la Encuesta de Calidad de Vida SF36, según sexo .

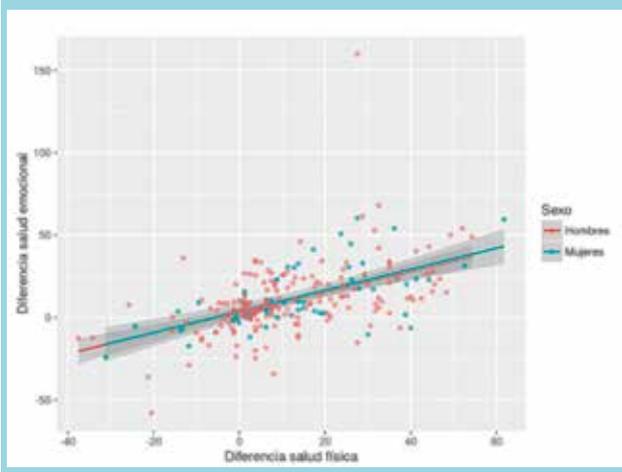




relacionaron con esta mejoría.

Por último, al determinar los factores involucrados en el incremento de la salud emocional, sólo se encontró que la mejoría de la percepción en salud física determinó una mejor salud emocional ($p = 0.0001$) (Figura 3). El aumento en la distancia caminada mostró solo una tendencia a correlacionarse con mejor salud emocional ($p=0.08$) (Figura 2).

Figura 3: Se muestra la diferencia en la percepción de Salud Física en la Encuesta de Calidad de Vida SF36 y la diferencia en la percepción de Salud Emocional, según sexo.



Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que, tanto en PREV1 como en PREV2 los sujetos que han completado el programa de RCV, es decir 36 sesiones, mejoran su capacidad aeróbica y calidad de vida. Estos resultados son los primeros a nivel nacional que reportan los beneficios de la RCV más allá de la capacidad física. Se encontró una mejoría significativa, de un 10%, en el rendimiento de la distancia caminada en el TM6 en el grupo total. Si bien, el mejor método para valorar la mejoría de la capacidad aeróbica es con la medición del VO₂max en un test cardiopulmonar, o al menos, con una prueba de esfuerzo máxima, en nuestro país esto no se hace aún de rutina, pues la RCV no es cubierta como tal en los planes de salud privados ni públicos. Por ello, la mayoría de los centros nacionales evalúan el progreso en la capacidad aeróbica con el TM6. El incremento obtenido en nuestro estudio en la distancia caminada fue menor que el reportado en la literatura. Como ejemplo, Verril y cols., demostraron un aumento de 15%². Esto no es una sorpresa. La mejoría en la capacidad aeróbica está di-

rectamente relacionada a la capacidad funcional del paciente al entrar al programa. Está demostrado que los pacientes con peor capacidad funcional son los que más mejoran con la RCV, mejoría que puede llegar a 30%. La menor mejoría demostrada en nuestros pacientes se puede explicar porque, en general, aún existe reticencia de parte del profesional médico en derivar a los sujetos que tienen una condición física deteriorada. Por ello, la mayoría de los pacientes derivados son aquellos que insisten en querer reanudar la actividad física. Esta situación debiera mejorar en los próximos años ya que, como objetivo estratégico 2011-2020 el Ministerio de Salud de Chile propuso la incorporación de la RCV después de un infarto.

El aporte de este trabajo, sin embargo, no está en la mejoría de la capacidad aeróbica, que era esperable, sino en la mejoría en la calidad de vida, tanto en su esfera de percepción de salud física como emocional. Desde el inicio de nuestro programa de RCV se aplica la encuesta SF36. Esta nos ha permitido derivar pacientes con trastornos depresivos al especialista. Esta encuesta es analizada por la enfermera del programa, quién evalúa la necesidad de derivación a través del análisis objetivo de los puntajes, y previo aviso al médico tratante. Nuestros resultados demostraron una clara mejoría de ambos aspectos en la calidad de vida del grupo total: dimensión de salud física como emocional, lo que concuerda con datos documentados en la literatura²⁵. El principal factor determinante de la mejoría en la salud física fue la mejoría en la capacidad aeróbica: todos los pacientes al ejercitarse “perciben” que están mejor en lo físico. Sin embargo, también observamos una tendencia (pero no significativa, $p=0.08$) a que la mejoría en la distancia caminada se asociara a una mejoría en la salud emocional. Probablemente, la no significancia estuvo dada porque la mejoría en la salud física fue la que tuvo más impacto en la mejoría de la salud emocional, y no el incremento en la distancia caminada. Pero demostrar esto es muy difícil, ya que la mejoría de la salud física y el incremento en la distancia objetiva caminada ocupan las mismas vías fisiológicas y una enmascara a la otra en modelos multivariados.

Finalmente, es importante destacar que, a pesar de que el grupo de mujeres fue pequeño, también presentaron buenos resultados (ver Figura 1, 2 y 3). Estas, en general, son menos derivadas a los programas de RCV. Esto ha sido demostrado, no sólo por nuestro grupo²⁰, sino destacado en las guías de RCV de la Sociedad Europea de Cardiología²⁴. Los factores que influyen en esto incluyen a profesionales médicos que no derivan, reticencia de las mismas pacientes a acudir al programa, percepción de los profesionales de la salud de que las mujeres no tienen enfermedad coronaria severa.



Nuestros resultados tienen importancia porque se ha demostrado que uno de los principales factores de fracaso en la PREV2 es la falta de adherencia.

La mejoría de la calidad de vida podría mejorar la adherencia de los pacientes no sólo a medicamentos, sino también a adherir a conductas más saludables. Esto, no ha sido reportado en la literatura. En un estudio nuestro reciente, demostramos que la adherencia al programa era muy baja (30%)²⁰, y que el puntaje SF36 condicionó la baja adherencia a la RCV. De allí lo valioso de los resultados del presente estudio: una mejor calidad de vida posterior a RCV podría traducirse en mejorar todos los factores involucrados en la PREV2, lo que deberá demostrarse en futuros estudios a nivel nacional. Así, el presente reporte resulta generador de una hipótesis no respondida: “La mejoría en la capacidad aeróbica y calidad de vida de los pacientes en PREV2 después de un programa de

RCV, ¿podría mejorar la adherencia a medicamentos y/o la adherencia a conductas más saludables?.

Nuestro estudio tiene limitaciones: alto porcentaje de abandono del programa, lo que nos expone a un número pequeño de sujetos incluidos en esta investigación. Un 79% de los sujetos de RCV no completaron el programa, lo que lo que supera lo reportado en otros estudios (67%, 42% y 11%^{26, 27, 28}) y este grupo de pacientes obtuvo puntajes de SF36 basales menores que el grupo adherente, lo que podría reflejar una menor motivación para el cambio de hábitos.

Si bien todos los sujetos ingresados al programa son sometidos a una prueba de esfuerzo inicial, no contamos con una nueva prueba, lo que habría permitido una mejor evaluación de la capacidad física. Finalmente, se trata de una población seleccionada, relativamente joven y la mayoría en capacidad funcional II.

Referencias

1. VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, CREA F, FALK V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent st-segment elevation: The task force on the management of st-segment elevation acute myocardial infarction of the european society of cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909-2945.
2. VERRILL D, BARTON C, BEASLEY W, LIPPARD M, KING CN, DAVISON C. Six-minute walk performance and quality of life comparisons in North Carolina cardiac rehabilitation programs. *Heart & lung*. 2003; 32: 41-51.
3. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. 3rd ed. Champaign (IL): Human Kinetics. 1999; 185-7.
4. VERRILL D, BARTON C, BEASLEY W, BRENNAN M, LIPPARD M, KING C. Quality of life measures and gender comparisons in North Carolina cardiac rehabilitation programs. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001; 21:37-46.
5. WENGER NK. Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1619-1631.
6. YOHANNES A, DOHERTY P, BUNDY C, YALFANI A. the long-term benefits of cardiac rehabilitation on depression, anxiety, physical activity and quality of life. *Journal of Clinical Nursing*. 2010; 19:2806-2813.
7. THOMPSON PD, BUCHNER D, PINA IL, BALADY GJ, WILLIAMS MA, MARCUS BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittotal energy expenditure on Exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittotal energy expenditure on Physical Activity). *Circulation*. 2003; 107; 3109-3116.
8. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117



9. SOLWAY S, BROOKS D, LACASSE Y, THOMAS S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119:256–270.
10. HAMILTON DM, HAENNEL RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J Cardiopulmonary Rehabilitation* 2000; 20: 156-64.
11. BLUMENTHAL JA, BABYAK M, CARNEY R, HUBER M, SAAB P, BURG M, et al. Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICH trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 746-55.
12. OLDRIDGE N, PERKINS A, MARCHIONNI N, FUMAGALLI S, FATTRIOLLI F, GUYATT G. Number needed to treat in cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2002; 22: 22–30.
13. JOLLIFFE JA, REES K, TAYLOR R, THOMPSON D, OLDRIDGE N, EBRAHIM S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *The Cochrane Library*. 2001.
14. MÜLLER-NORDHORN J, KULIG M, BINTING S, VOLLER H, GOHLKE H, LINDE K, et al. Change in quality of life in the year following cardiac rehabilitation. *Qual Life Res*. 2004; 13: 399–410.
15. DEMPSTER M, DONNELLY M. Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart*. 2000; 83:641–644.
16. IZAWA K, HIRANO Y, YAMADA S, OKA K, OMIYA K, IJIMA S. Improvement in physiological outcomes and health-related quality of life following cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction. *Circulation Journal*. 2004; 68:315–320.
17. HEVEY D, MCGEE HM, HORGAN J. Responsiveness of health-related quality of life outcome measures in cardiac rehabilitation: comparison of cardiac rehabilitation outcome measures. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:1175.
18. WARE J, SNOW K, KOSINSKI M, GANDEK B. Short form 36 health survey manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Health Centre, The Health Institute; 1993.
19. DEVON HA, FERRANS CE. The psychometric properties of four quality of life instruments used in cardiovascular populations. *J Cardiopulmonary Rehabilitation* 2003; 23:122–138.
20. BUSTAMANTE M, VALENTINO G, KRÄMER V, ADASME M, GUIDI D, IBARA C, et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *International Journal of Clinical Medicine*. 2015; 6: 605-614.
21. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998 (Borg's Perceived Exertion and Pain Scales.).
22. WARE JR JOHN, KOSINSKI M, KELLER S. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*.1996;34: 220-233.
23. U.S. Population Norms. United States of America. 1998. <http://www.sf-36.org/research/sf98norms.pdf>
24. BJARNASON-WEHRENS B, MCGEE H, ZWISLER AD, PIEPOLI MF, BENZER W, SCHMID JP, et al. Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabilitation*. 2010; 17:410-418.
25. MCKEE G. Are there meaningful longitudinal changes in health related quality of life – SF 36, in cardiac rehabilitation patients? *Eur J of Cardiovascular Nursing*. 2009; 8:40-47.
26. SIN M-K, SANDERSON B, WEAVER M, GIGER J, PEMBERTON J, KLAPOW J. Personal characteristics, health status, physical activity, and quality of life in cardiac rehabilitation participants. *International Journal of Nursing Studies*. 2004;41:173–181.
27. SANDERSON BK, PHILLIPS MM, GERALD L, DILILLO V, BITTNER V. Factors associated with the failure of patients to complete cardiac rehabilitation for medical and nonmedical reasons. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003; 23: 281–89.
28. JENNINGS S, CAREY D. Capacity and equity in cardiac rehabilitation in the eastern region: good and bad news. *Ir J Med Sci*. 2004; 173: 151–154.



Cirugía cardíaca en pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana

Cecilia Muñoz^A, Óscar Corsi^A, Carlos Pérez^B, Ricardo Zalaquett^A

A. División de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

B. Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

a. Interno de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago – Chile.

División de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago – Chile.

* *Financiamiento: propio*

* *Conflictos de interés: ninguno*

Recibido el 6 de marzo de 2017 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 17-23

Resumen: La infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se adquiere principalmente a través del contagio sexual y los pacientes infectados siguen aumentando en el mundo. El tratamiento antirretroviral (TARV) moderno es capaz de suprimir la replicación viral y mejorar el recuento de linfocitos T CD4+, aumentando la supervivencia de los pacientes. De esta manera, aumenta el riesgo de presentar enfermedades crónicas siendo las cardiovasculares las más frecuentes.

Objetivo: Comunicar nuestra experiencia en pacientes con infección por VIH sometidos a cirugía cardiovascular.

Pacientes y Método: Estudio retrospectivo en que se revisó la base de datos del Servicio de Cirugía Cardiovascular entre los años 2009 y 2015. Identificamos a los pacientes con infección por VIH sometidos a cirugía cardiovascular.

Resultados: Catorce pacientes presentaban esa condición. La mayoría estaba en control y con TARV (11 casos) logrando que la carga viral fuera indetectable. La principal vía de infección fue la sexual (13/14 casos). Durante la cirugía se tomaron las precauciones universales de protección para el equipo quirúrgico, las que fueron efectivas en todos los casos. La enfermedad más frecuentemente tratada fue la cardiopatía coronaria (9 casos), seguido de valvulopatías severas (4 casos) en que solo uno presentaba Endocarditis Infecciosa. No hubo mortalidad asociada al procedimiento ni en el seguimiento a tres años de la cirugía. Conclusión: Los pacientes con infección por VIH están expuestos a desarrollar enfermedades cardiovasculares que requieren de tratamiento quirúrgico. Estos pueden ser realizados en forma segura con gran beneficio en su calidad de vida y de su supervivencia.

Correspondencia:

Dra. Cecilia Muñoz C. Profesor Asociado Adjunto.
División de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
Dirección: Marcoleta 367.
Teléfonos: 56 2 2354 3231 – 0 8449 9636
mcmunoz@med.puc.cl



Cardiac Surgery in HIV positive patients

Infection with human immunodeficiency virus (HIV+) is primarily acquired through sexual transmission and the number of infected people continues to increase. Anti-retroviral therapy (HAART) suppress viral replication and improves CD4 T cell count, increasing survival and the risk of developing chronic diseases. Cardiovascular disease is prevalent among these patients.

Objective: To report our experience in patients positive for HIV undergoing cardiovascular surgery.

Patients and Methods: We reviewed the Cardiovascular Surgery Service database from 2009 to 2015 to identify HIV-infected patients that underwent cardiovascular surgery.

Results: There were 14 HIV positive patients. Most of them were receiving HAART and the viral load was

undetectable in 11 patients. The main route of infection was sexual (13/14 cases). Universal precautions to protect the surgical team were taken during surgery. These were effective in all cases. Coronary artery disease was the most common condition treated (9 cases), followed by severe valve disease (4). Only one patient had infective endocarditis. There was no mortality associated with the procedure. All patients were alive and asymptomatic 3 years after surgery.

Conclusion: Patients with HIV infection are likely to develop cardiovascular diseases requiring surgical treatment. These can be performed safely with great benefit in quality of life and survival.

Key words: Cardiac surgery; acquired immunodeficiency syndrome.



Introducción:

En la década de los '80 se conoció la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), la que se adquiere a través de los fluidos corporales. La vía más importante de contagio es la sexual. Inicialmente, la infección causó la muerte de todos los contagiados, por lo que durante la década de los 80 y 90 se discutió mucho sobre los riesgos y beneficios de intervenir quirúrgicamente a los pacientes con enfermedad avanzada (estados B y C). El temor de adquirir la letal enfermedad, a través del contacto con los pacientes o de la manipulación de sangre o fluidos llevó a que muchos cirujanos se rehusaran a tratar a estos pacientes¹.

Sin embargo, se operaron pacientes por la gravedad de sus lesiones, siendo la endocarditis infecciosa complicada la principal causa. Los resultados de esas cirugías fueron muy insatisfactorios por no haber tratamientos efectivos que controlaran la sepsis en condiciones de inmunosupresión².

En los siguientes 20 años, los procedimientos cardíacos en estos pacientes, fueron excepcionales, centrándose la discusión en si los pacientes podían tolerar una cirugía abierta con circulación extracorpórea por la alta incidencia de complicaciones postoperatorias^{3,4}. No obstante, los avances en el tratamiento médico de los pacientes con VIH permitieron mejorar los resultados de la cirugía cardíaca aumentando la referencia de pacientes para estos procedimientos⁵.

Actualmente, la infección por VIH no es letal. La terapia antirretroviral (TARV) efectiva permite que los pacientes vivan con el virus de la inmunodeficiencia (PVVI) con una excelente supervivencia, igual a la de la población general⁶. Sin embargo, estos pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares, ya sea por sus hábitos, factores de riesgo y por los efectos colaterales de las drogas utilizadas para el control de la enfermedad⁷.

Los procedimientos cardiovasculares son relativamente frecuentes en la población general y sus resultados son muy satisfactorios en el largo plazo. Estos beneficios también se logran en PVVI, ya que los resultados inmediatos de la cirugía están determinados por la condición clínica al momento de la intervención y el procedimiento quirúrgico y no por la infección por VIH⁸.

En Chile, los primeros casos de infección por VIH fueron notificados en 1984. En el transcurso de los años aumentaron rápidamente alcanzando en 2013 a más de 31.000 pacientes infectados. Considerado como un problema de salud prioritario, la infección por VIH se incluyó dentro

de las primeras patologías con Garantías Explícitas de Salud en el año 2010 (GES)⁹.

En la transmisión de la enfermedad la vía sexual es la más importante, siendo los homosexuales los más afectados (99% de los casos). La transmisión por lesiones corto punzantes es baja (menor a 0,5% por exposición). Si el tratamiento antirretroviral es bien llevado por el paciente con VIH+ y su carga viral en plasma es indetectable, la probabilidad de transmitir la enfermedad por esta vía es aún más baja^{10,11}. Para reducir el riesgo de infección, al manipular material contaminado o fluidos corporales en procedimientos, se recomienda el uso de doble guante¹². El objetivo del presente estudio fue analizar las indicaciones y resultados de los procedimientos quirúrgicos cardiovasculares en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida.

Pacientes y Método

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico - de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CEC MED UC, proyecto número 160518002).

Revisamos la base de datos de la División de Enfermedades Cardiovasculares de la Red de Salud UC-CHRISTUS para identificar a los pacientes con infección por VIH sometidos a cirugía cardíaca. Se revisaron fichas clínicas, protocolos operatorios y exámenes de laboratorio.

Los pacientes que fueron operados con circulación extracorpórea (CEC) esta se realizó bajo anestesia general, monitoreo hemodinámico invasivo, anticoagulación con heparina para un tiempo de coagulación activado (ACT) mayor a 480 segundos, en hipotermia moderada y protección miocárdica con cardioplegia cristaloides.

Dentro del estudio pre-operatorio para cirugía cardíaca, la pesquisa de infección por VIH no está incluida. En nuestro país, la ley sólo permite la detección de VIH ante algunas situaciones específicas para resguardar la confidencialidad de las personas (donación de sangre u órganos, necesidad de diálisis o por solicitud del interesado)¹³. Por esto, en beneficio del paciente y del personal de salud, las medidas de prevención de riesgo de contaminación durante las cirugías son las universalmente conocidas. En los casos en que se produce un accidente corto punzante se realiza la pesquisa de la infección por VIH en el paciente y en el accidentado¹⁴.

En los pacientes con VIH+ conocido, las medidas de protección para el equipo de salud fueron la información adecuada, eliminación efectiva de objetos corto punzantes, equipo de protección personal y dispositivos de se-



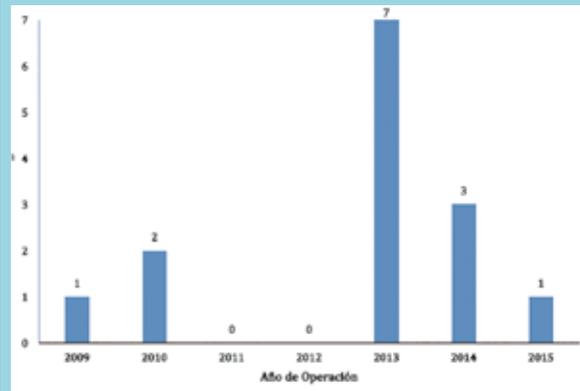
guridad. El uso de doble guante quedó a discreción del operador siendo utilizado por la mayoría de los miembros del pabellón¹¹.

La supervivencia de los pacientes se certificó a través del “Servicio de Registro Civil e Identificación de Chile”.

Resultados

Pacientes: Entre los años 2009 y 2015, catorce pacientes infectados con VIH fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico cardíaco, lo que correspondió al 0,54% de los pacientes adultos operados en ese período. En la Figura 1 se muestra la distribución de los pacientes según el año de la intervención.

Figura 1. Número de pacientes con VIH+ intervenidos según año de operación.



Todos los pacientes fueron hombres con edad promedio de 54 ± 8 años (rango 42-66 años).

En la Tabla 1 se indican las características de los pacientes. Los pacientes con enfermedad coronaria fueron de mayor edad que los con enfermedad valvular (promedio 58 vs 49 años) y llevaban más años de tratamiento médico por VIH+ (9 vs 7 años).

El factor de riesgo cardiovascular más importante fue el tabaquismo (12/14), seguido por la dislipidemia (4/14). La vía de infección fue sexual en trece pacientes (93%). El paciente restante negó el contagio sexual y lo atribuyó a punción con material contaminado.

La mayoría de los pacientes conocían su condición de VIH+ (12/14, 86%) y sólo uno no se trataba.

En los pacientes con VIH en tratamiento (11) el tiempo promedio desde el diagnóstico de VIH+ hasta la intervención cardiovascular fue $8 \pm 5,6$ años (rango 6 meses a 20 años). El recuento promedio de linfocitos T CD4+ fue

Tabla 1. Antecedentes de pacientes con VIH sometidos a cirugía cardiovascular.

Indicación de la intervención	n	Edad	Intervalo entre diagnóstico de la enfermedad y cirugía	Morbilidad asociada
Enfermedad coronaria severa	8	$58 \pm 7,2$ años (mediana 60, rango 47-66)	$9,3 \pm 6$ años (6 meses – 20 años)	Tabaquismo (7) Dislipidemia (3) Hipertensión Arterial (2)
Enfermedad valvular severa	3	$49 \pm 6,4$ años (mediana 52, rango 42-54)	7 años	Tabaquismo (2) Virus Hepatitis B (1) Dislipidemia (1)
Endocarditis Infecciosa y falla cardíaca aguda	1	42	3 años	Tabaquismo
Pseudoaneurisma micótico del arco complicado	1	55	0	Diabetes Mellitus Tabaquismo Alcoholismo Drogas ilícitas (cocaína, marihuana)
Neumonía bilateral grave	1	46	0	Tabaquismo
Total	13	54 ± 8 años	$8 \pm 5,6^*$	

*Incluye sólo pacientes con diagnóstico pre-operatorio.

576 ± 269 céls/mm³ (rango 198 a 1163 céls./mm³). En todos la carga viral fue no detectable.

Ocho pacientes debutaron con cuadros clínicos de enfermedad coronaria después de 9 años de TARV en promedio. Sus factores de riesgo cardiovascular fueron tabaquismo (6/8), dislipidemia (3/8) e hipertensión arterial (2/8). La intervención fue realizada en el curso de una complicación de la enfermedad coronaria en todos los pacientes, 5 con infarto agudo al miocardio, 2 con angina inestable y uno con shock cardiogénico.

Los tres pacientes restantes consultaron por síntomas de insuficiencia cardíaca. Ellos llevaban en promedio 7 años de TARV y el estudio cardiovascular demostró que presentaban enfermedad valvular grave (2 mitral y 1 aórtica) con indicación de manejo quirúrgico. El estudio complementario descartó enfermedad coronaria.

De los 3 pacientes con VIH sin tratamiento, sólo uno sabía que estaba infectado. En los otros dos, la enfermedad se pesquisó después de la intervención cardiovascular en el estudio requerido para instaurar Terapia de Reemplazo Renal por insuficiencia renal aguda.

Indicación del procedimiento y cirugía realizada:

Los pacientes con enfermedad coronaria fueron los más frecuentemente intervenidos (9/14 casos). La mayoría



se operaron durante un episodio coronario agudo (5 cursando un infarto, 2 con angina inestable y 2 en shock cardiogénico). Se realizó revascularización miocárdica completa en todos los casos, en 2 asociados a otros procedimientos (anuloplastia mitral y reparación de pseudo-aneurisma micótico del arco).

La patología valvular fue la segunda causa de cirugía cardiovascular (4/14). Tres pacientes consultaron por disnea cuyo estudio demostró una valvulopatía severa. Uno con insuficiencia mitral severa por enfermedad de Barlow que se trató con reparación valvular. Otro, presentaba una estenosis aórtica severa en válvula bicúspide que fue tratado con reemplazo valvular. El tercer paciente tenía una disfunción de prótesis mitral mecánica que requirió el reemplazo de la prótesis. El cuarto paciente debutó con falla cardíaca y sepsis secundaria a endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide y en él se efectuó un reemplazo valvular con prótesis biológica.

El último paciente intervenido, presentaba una insuficiencia respiratoria grave refractaria que requirió oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

En todos los procedimientos las medidas de protección fueron efectivas no reportándose ningún accidente corto punzante.

Mortalidad: No hubo mortalidad.

Morbilidad: Los dos 2 pacientes en que el diagnóstico de VIH+ fue post procedimiento sufrieron complicaciones. En uno se realizó cirugía endovascular del arco aórtico por un pseudo-aneurisma micótico asociada a revascularización miocárdica, se complicó con infarto cerebral, neumonía asociada a ventilación mecánica, insuficiencia renal aguda que requirió TRR. El segundo paciente fue quien presentaba insuficiencia respiratoria grave y apoyo de ECMO, que presentó insuficiencia renal, traqueostomía por ventilación mecánica prolongada e hipotonía de paciente crítico.

Seguimiento: se confirmó la supervivencia del 100% de los pacientes $3,4 \pm 1,7$ años después de la operación (rango 1 a 7 años).

Discusión

La infección por VIH es cada vez más frecuente. En Estados Unidos más de 1,2 millones de personas la padecen, pero sólo 16% tiene conocimiento de ella¹⁵. En Chile, la tasa de notificación por SIDA aumentó de 0,1 hasta 6 casos por 100.000 habitantes en el año 2011. También aumentó la notificación en etapa VIH llegando a 9,6 por cien mil habitantes en el año 2011¹⁶.

Con las terapias actuales la supervivencia llega casi el

90% a los 5 años. Estos pacientes tienen tasas más altas de enfermedad cardiovascular que la población general, pudiendo requerir en algún momento de su evolución una intervención cardiovascular¹⁷. Muchas publicaciones de resultados de cirugía cardíaca en este tipo de pacientes, se refieren a casos clínicos o series pequeñas. Castillo, de Mount Sinai Hospital en Nueva York, reportó una de las más grandes experiencias actuales¹². En más de 7.000 pacientes operados, 223 presentaban inmunosupresión (3,1%) y solo 39 por VIH+ (0,5%). En esa serie la mayoría fueron hombres (77%). Kumar, en India, reporta la experiencia quirúrgica en 7 pacientes con VIH+, todos hombres. Cinco pacientes presentaban enfermedad cardíaca y 2 fueron operados por pericarditis tuberculosa (2008)¹⁸. Cipriano, de Texas, reporta 5 casos de pacientes operados, 4 por endocarditis infecciosa (2000)¹⁹. Naimai, de Japón, reporta 3 pacientes hombres operados, 2 por patología valvular adquirida y uno por endocarditis infecciosa (2008)²⁰.

En Estados Unidos, el porcentaje de pacientes con VIH+ que fueron intervenidos de cirugía cardíaca aumentó significativamente desde 0,09% en 1998 a 0,23% en el año 2009²¹. Las principales indicaciones de cirugía fueron enfermedad coronaria (38%), derrame pericárdico (23%) y patología valvular aislada (16%). La mortalidad de los operados fue de 7,2%, siendo mayor para los procedimientos pericárdicos (17,6%) que para las cirugías cardíacas con CEC (3,6%).

Nuestra serie está compuesta solo por hombres que en su gran mayoría adquirieron la enfermedad a través de contacto sexual. Solo 2 no tenían diagnóstico previo de infección por VIH y la gran mayoría estaba bajo TARV y carga vital no detectable. La enfermedad coronaria severa fue la enfermedad más frecuente que requirió de tratamiento quirúrgico y que se diagnosticó después de 9 años de TARV por una complicación de la enfermedad isquémica.

A pesar de que las intervenciones cardiovasculares fueron complejas, con necesidad de implantes de prótesis o dispositivos vasculares, no hubo mortalidad en esta serie y las complicaciones mayores solo se registraron en 2 pacientes. Ante la eventualidad de sufrir complicaciones infecciosas de los dispositivos, es muy importante mantener en seguimiento a los pacientes, tanto desde el punto de vista cardíaco como infeccioso. Fundamental es la adherencia a TARV y el control factores de riesgo para lograr una adecuada calidad de vida y buena supervivencia.

En procedimientos quirúrgicos, la probabilidad de ad-



quirir infecciones a través de la manipulación de material biológico contaminado por el operador es baja. Existe el riesgo de contagio de manera cruzada de virus como el de la inmunodeficiencia y de la hepatitis B o C, por lo que las medidas de protección deben ser utilizadas en todo momento⁹. También, se debe insistir en la necesidad de declarar los accidentes corto punzante para hacer el seguimiento y la prevención de graves enfermedades²².

Conclusión:

En pacientes con VIH+, la probabilidad de adquirir enfermedades cardiovasculares con repercusión severa en la función cardíaca que requieran de una intervención quirúrgica es mayor que en la población general. En esta población, los procedimientos quirúrgicos son realizados en forma segura con muy buenos resultados inmediatos y a largo plazo^{21,22,23}.

Referencias

1. ABEL RM. RISK IS TOO HIGH IN AIDS PATIENT SURGERY. The New York Times, Opinion. November 9, 1987. Disponible en www.nytimes.com/1987/11/09/opinion/1-risk-is-too-high-in-aids-patient-surgery-896987.html
2. FRATER RW, SISTO D, CONDIT D. Cardiac surgery in human immunodeficiency virus (HIV) carriers. Eur J Cardiothorac Surg. 1989; 3: 146-50; discussion 150-1.
3. PENNINGA, L., LAHPOR, J. R., & VAN DER WIEKEN, L. R. (2002). Successful aortic valve replacement in a patient with AIDS. Neth Heart J. 2002; 10: 283-285.
4. TRACHIOTIS GD, ALEXANDER EP, BENATOR D, GHARAGOZLOO F. Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. Ann Thorac Surg. 2003; 76: 1114-8.
5. FILSOUFI F, SALZBERG SP, HARBOU KT, NEIBART E, ADAMS DH. Excellent Outcomes of Cardiac Surgery in Patients Infected with HIV in the Current Era. Clin Infect Dis. 2006 Aug 15; 43: 532-6.
6. D'ARMINIO MONFORTE A, SABIN CA, PHILLIPS A, STERNE J, MAY M, JUSTICE A, DABIS F, GRABAR S, LEDERGERBER B, GILL J, REISS P, EGGER M; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. The Changing Incidence of AIDS Events in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Arch Intern Med. 2005; 165: 416-423.
7. GOPAL, M., BHASKARAN, A., KHALIFE, W. I., & BARBAGELATA, A. (2009). Heart Disease in Patients with HIV/AIDS-An Emerging Clinical Problem. Curr Cardiol Rev. 2009; 5: 149-154.
8. CASTILLO JG, ADAMS DH, RAHMANIAN PB, FILSOUFI F. Cirugía cardiovascular en pacientes con VIH: epidemiología, indicaciones actuales y resultados a largo plazo. Rev Esp Cardiol. 2008; 61: 480-6.
9. MINISTERIO DE SALUD, GUÍA CLÍNICA AUGE "Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA". MINISAL. 2010 1° Edición – 2013 2° Edición. Disponible en www.sidachile.cl/guias/GPCVIH
10. PURO V, DE CARLI G, SCOGNAMIGLIO P, PORCASI R,



- IPPOLITO G; Studio Italiano Rischio Occupazionale HIV. Risk of HIV and other blood-borne infections in the cardiac setting: patient-to-provider and provider-to-patient transmission. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 946: 291-309.
11. HENDERSON DK, FAHEY BJ, WILLY M, SCHMITT JM, CAREY K, KOZIOL DE, LANE HC, FEDIO J, SAAH AJ. Risk for Occupational Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Associated with Clinical Exposures: A Prospective Evaluation. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 740-746.
 12. AROWOLO O, AGBAKWURU E, OBONNA G, ONYIA C, AKINKUOLIE A, OLAOGUN J. SAFETY OF THE SURGEON: 'Double-gloving' during surgical procedures. *Southern African Journal of HIV Medicine,* 2014; 15: 144-147.
 13. GUÍA CLÍNICA AUGE VIH/SIDA 2013 - Sida Chile. Serie Guías Clínicas MINSAL 2009 disponible en www.sidachile.cl/guias/GPCVIH
 14. Bravo T. GUÍA PREVENTIVA DE RECOMENDACIONES PARA TRABAJADORES (AS) SANITARIOS EN MANEJO DE MATERIAL CORTOPUNZANTE. Disponible en www.ispch.gov.cl/sites/default/files/u5/Guia_Preventiva_Cortopunzantes
 15. NATIONAL CENTER FOR HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Division of HIV/AIDS Prevention. HIV in the United States: At A Glance. Disponible en <http://www.cdc.gov/hiv/statistics/overview/ataglance.html> actualizado en Julio 2015.
 16. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe Nacional: evolución de la infección por VIH/SIDA Chile 1984-2012. Departamento de Epidemiología. División de Planificación Sanitaria. *Rev. chil. infectol.* 2015; 32, suppl.1.
 17. CERRATO E, CALCAGNO A, D'ASCENZO F, BIONDI-ZOCCAI G, MANCONE M, GROSSO MARRA W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart.* 2015; 2: e000174.
 18. KUMAR N, REDDY B, JITENDRA V, KUMAR M. Cardiac surgery in HIV positive patients: Growing needs and concerns. Single centre experience in an Indian setting. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 24: 5-9.
 19. ABAD C, CÁRDENAS MA, JIMÉNEZ P, ARMAS M, BERTANCOR, P. Cardiac surgery in patients infected with human immunodeficiency virus. *Texas Heart Institute Journal,* 2000; 27: 356-360.
 20. NAMAI A, SAKURAI M, AKIYAMA M. Cardiac surgery in three patients infected with the human immunodeficiency virus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56: 465-467.
 21. ROBICH M, SCHILTZ N, JOHNSTON D, MICK S, TSE W, KOCH C, et al. Outcomes of patients with human immunodeficiency virus infection undergoing cardiovascular surgery in the United States. *JThorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148: 3066-73.
 22. RASOOL F, LONE R, RASOOL I, SHAH S, SHAH M, RASOOL I, et al. Surgeon and human immunodeficiency virus infection. *Int J Health Sci (Qassim).* 2009; 3: 253-255.
 23. RODGER A, LODWICK R, SCHECHTER M, DEEKS S, AMIN J, GILSON R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013; 27: 973-979.



Investigación Básica

En el Infarto agudo al miocardio los niveles plasmáticos de microvesículas extracelulares se elevan más precozmente que el aumento de la Troponina-I

Daniel Hevia^{1a}, Jorge Cifuentes^{1b}, Olga Alvarado^{1c}, Pamela San Martín^{1d}, Pía Venegas^{1e}, Michel Coron², Ignacio Cabrera², Sofía López^{1f}, Karín Oyarce^{1f}, Francisca Rojas^{1f}, Ximena Sazo^{1f}, Martina Vallejos^{1f}, Tania Weil^{1f}, Ricardo Larrea², Carlos E. Irarrázabal^{1a}.

¹ Laboratorio de Fisiología Integrativa y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago-Chile.

² Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Dávila.

^a PhD, Ciencias Biomédicas.

^b Bioquímico.

^c Técnico en Laboratorio Clínico y Banco de Sangre.

^d Estadístico asociado al proyecto.

^e Enfermera.

^f Estudiante de Medicina Universidad de los Andes, Santiago-Chile

Trabajo realizado en Laboratorio de Fisiología Integrativa y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago-Chile y en colaboración con Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Dávila.

Financiado por proyecto Corfo 14IDL2-30168.

Recibido el 23 de diciembre 2016 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 24-33

Introducción: La Troponina I (TnI) plasmática es el biomarcador “Gold” estándar utilizado en diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio (IAM), indicando necrosis cardíaca. Las microvesículas extracelulares (MVEC), participan en comunicación celular, por lo que estudiar su distribución entregaría información respecto del evento isquémico, antesala del infarto.

Objetivo: Estudiar las MVECs plasmáticas en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) y compararlas con los niveles de TnI.

Métodos: Plasma de 22 pacientes controles se recolectó 0-2hrs post-ingreso a urgencia. Plasma de 45 pacientes SCA se recolectó 0-2, 6-8 y 10-14hrs post ingreso, junto con la toma de muestra para estudio de TnI. Las MVECs plasmáticas fueron enriquecidas mediante kit comercial. La determinación de la concentración y tamaño MVECs se realizó por NTA (Nanoparticles Tracking Assay) usando el equipo Nanosight.

Resultados: La concentración promedio de MVECs 0-2 hrs post ingreso fue 7,2 veces superior en plasma de pacientes con SCA vs controles y la moda del tamaño disminuyó en pacientes con SCA. La TnI no mostró diferencias significativas en 0-2 hrs post ingreso en el grupo estudiado. La concentración de las MVEC disminuyó significativamente después de 10-14 hrs post ingreso, mientras que la concentración promedio TnI se mantuvo invariable demostrando el aumento de MVECs previo al incremento de TnI.

Conclusión. El aumento de MVECs previo al incremento de la TnI en pacientes infartados, sugiere que las MVECs aumentan en la fase previa del IAM, como respuesta al daño tisular. Actualmente, estudiamos el contenido molecular de las MVECs, para establecer un método diagnóstico del Síndrome Coronario Agudo basado en MVECs.

Financiado por proyecto Corfo 14IDL2-30168.

Correspondencia:

Dr. Carlos Irarrázabal.

Av. Plaza 2501, Las Condes, Santiago-Chile.

cirrazabal@uandes.cl.



Plasma levels of extracellular macrovesicles are elevated earlier than troponin-I in patients with myocardial infarction

Background: Troponin I (TnI) is the gold standard used to establish the diagnosis of myocardial infarction (AMI), indicating the presence of myocardial necrosis. Extracellular micro vesicles are involved in cellular communication. Their distribution may provide information relating to the development of AMI in patients with acute coronary syndromes (ACS)

Aim: to study plasma levels of ECMV compared to those of TnI in patients with ACS.

Methods: The plasma levels of TnI and ECMV from 22 control patients coming to the emergency units was compared to plasma from 45 patients with ACS. Levels of both parameters were determined 0-2, 6-8 and 10-14 hours post admission. ECMVs were enriched by means of a commercial kit. Concentration and size of ECMV was determined by

NTA (Nanoparticles tracking assay) using the Nano-sight equipment.

Results: Plasma concentration of ECMV was 7.2 times higher than that of TnI 0-2 hrs post admission. The mode of ECMV size was lower in patients with ACS. Concentration of ECMV had decreased significantly 10-14 hrs post admission, whereas the TnI levels remained stable.

Conclusion: The increase in ECMV earlier than TnI in AMI suggests that ECMV are elevated in the pre-AMI phase, as a response to early tissue damage. A study of cellular content of ECMV, being carried out, may lead to develop a method for the early diagnosis of AMI in patients with ACS.

Key words: Acute coronary syndrome; acute myocardial infarction; troponin-I; extracellular micro vesicles.



Introducción:

Durante el año 2013, 1 de cada 3 muertes fue originada por enfermedad cardiovascular (ECV). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ECV es la primera causa de mortalidad en el mundo, llegando a 17,5 millones de muertes durante el año 2012, de los cuales 38% se debió a patología coronaria¹.

También en Chile el infarto agudo del miocardio (IAM) corresponde a la primera causa de muerte, con un total de 5.895 fallecidos (tasa de 36 por 100.000 habitantes) y 7.942 egresos hospitalarios durante el 2006². Durante la década del 2000-2010 la muerte asociada a falla cardíaca se priorizó en los objetivos sanitarios de nuestro país, cuya meta específica era reducir en un 30%, la mortalidad asociada a esta patología. Aunque los esfuerzos han permitido una significativa reducción de la mortalidad, no se ha logrado el objetivo planteado².

La isquemia cardíaca suele manifestarse con signos clínicos repentinos, en el llamado Síndrome Coronario Agudo (SCA)³, y también puede ocurrir un estado de isquemia cardíaca crónica clínica o silente. En este último caso, los pacientes tienen elevado riesgo de experimentar una muerte súbita o un IAM.

Frente a la sospecha de un IAM, es fundamental realizar la confirmación diagnóstica precoz, ya que la evolución del daño es rápidamente progresiva. La necrosis miocárdica se inicia a los 20 a 30 min de la oclusión de la arteria coronaria en la región subendocárdica y se extiende en forma progresiva en sentido externo hacia la zona subepicárdica. Así, en un período de 3 hrs, la necrosis compromete al 75% de la pared del miocardio y se completa después de las primeras 6 hrs de evolución. En este contexto, el pronóstico precoz del paciente es determinante, de manera que el inicio rápido del tratamiento permitirá salvar mayor cantidad de miocardio viable.

Hasta el momento, el análisis del contenido plasmático de Troponina y Creatina-quinasa (CK y CK-MB) es el mejor y más usado indicador bioquímico de IAM^{4,5}. La elevación en los niveles de estas proteínas indica que ha ocurrido un IAM, mientras que un posterior descenso es indicativo que el IAM ha terminado. Estos marcadores son liberados durante la destrucción del cardiomiocito y no se elevan antes de tres o cuatro horas de iniciado el infarto (por ello no permiten su detección precoz) y, además, no son totalmente exclusivos de este cuadro⁶. Esta evidencia permite determinar que necesitamos mejores biomarcadores para evaluar el riesgo de esta enfermedad. Los exosomas son un tipo de microvesículas extracelulares (MVECs) de 30-100 nm, secretadas por las células,

que contienen material genético y proteínas, los cuales reflejan cambios metabólicos que experimenta una célula en un momento determinado⁷⁻¹³. Estos MVEC/exosomas pueden circular en el plasma y la función que cumplen en el corazón, es aún un campo en desarrollo²⁴. Sin embargo, la hipótesis que se ha propuesto es que los exosomas actuarían como centinelas y estarían preparados para participar en el remodelamiento de tejido como respuesta a la alteración o destrucción de la matriz extracelular; activando las vías de cardioprotección del IAM¹¹. La obtención de estas MVECs permitiría el estudio directo de marcadores que fueron sintetizados en la célula original expuesta al daño, antes que ocurra la necrosis celular.

En la presente investigación, exploramos la hipótesis que las MVECs del tipo exosomas participan en la respuesta a condiciones del SCA. Estudios in vitro realizados por Gupta y Knowlton, indicaron que en el medio de cultivo proveniente de cardiomiocitos de rata, sometidos a hipoxia/reoxigenación, la proteína del shock térmico Hsp60, fue secretada en exosomas¹⁴. De este modo, se establece un mecanismo mediante el cual los cardiomiocitos responden a señales de peligro/daño a través de la liberación de exosomas. Es por ello que el objetivo de nuestro estudio radica en caracterizar las MVECs/exosomas en plasma de pacientes con IAM y compararlas con los niveles de TnI. La elevación más precoz de MVEC/Exosomas permitiría identificar los pacientes con SCA y por tanto evaluar el riesgo de IAM.

Métodos

Estudio clínico y reclutamiento de pacientes

El estudio fue aprobado por el Comité Ético-Científico de la Clínica Dávila (10082015). Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. En forma prospectiva se recolectó muestras de 67 pacientes durante septiembre del 2015 y junio del 2016. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mayores de 18 años, firma de consentimiento informado y no poseer antecedentes de enfermedades cardíacas previas en el caso de los controles. Se logró obtener muestras de 22 pacientes de Urgencia sin diagnóstico de SCA (Control) y 45 pacientes con SCA. De cada paciente se obtuvieron muestras de sangre con anticoagulante (EDTA). En el caso de pacientes con SCA, la toma de muestra se realizó en el mismo momento que para el estudio de TnI plasmática en un curso temporal de 24 h, 0-2 h después del ingreso (primera muestra), 6-8 h (segunda muestra) y 10-14 h (tercera muestra) post ingreso. El plasma fue almacenado a -80°C.



1. Obtención de MVEC.

El plasma fue descongelado y centrifugado a 2100 g por 15 min a temperatura ambiente. Se recuperó el sobrenadante y se filtró por un poro de 0,22 μm (Millipore). De esta fracción filtrada se recolectaron 250 μL y se centrifugaron a 3100 g durante 15 min a 4°C. El sobrenadante se mezcló con 63 μL de ExoQuick® y se incubó toda la noche a 4°C. Luego de centrifugar a 1500 g por 30 min a 4°C, se descartó el sobrenadante y el pellet fue re-suspendido en 80 μL de PBS 1X (MVEC-ExoQ). El homogenizado de MVEC se almacenó a -80°C hasta su uso. En el caso de ultracentrifugación se utilizaron 30 mL de plasma de un paciente sano y se sometieron a 2000g por 30 min a 4°C. Se recuperó el sobrenadante y se centrifugó a 12000 g por 45 min a 4°C. El sobrenadante se centrifugó a 110000 g por 120 min a 4°C. Se descartó el sobrenadante, se resuspendió el pellet en PBS 1X y se centrifugó a 110000 g por 70 min a 4°C. Finalmente, cada pellet resultante se resuspendió en 50 μL de PBS 1X y se almacenó a -80°C hasta su uso.

2. Análisis de tamaño y concentración de MVEC

El análisis de MVEC se realizó con la tecnología “*Nanoparticles Tracking Assay*” (NTA), utilizando el equipo Nanosight LM²⁰ (Malvern Instruments). Las MVEC fueron analizadas desde plasma y de una fracción enriquecida de MVEC (MVEC-ExoQ) mediante el kit comercial ExoQuick®, de acuerdo a lo expuesto previamente^{8,19}. Los controles del análisis de las MVEC incluyeron un control negativo consistente de PBS. Además, se utilizó una solución de partículas de Látex-Poliestireno (Malvern Instruments, Cat. No.: NTA4088) de 100 nm de tamaño como control positivo de la identificación de MVEC por Nanosight. Por cada muestra se analizaron >200 trazados (*tracks*) y se grabaron al menos dos videos de 60 seg cada uno.

3. Detección de TnI.

Análisis de troponina-I plasmática se realizó como se menciona en Loh et al, 2016²⁵; empleando un equipo Vitros 5600 (Ortho Clinical Diagnostics); **Western Blot**; A partir de la solución de MVEC-ExoQ obtenida mediante ExoQuick®, se tomaron 40 μL y se mezclaron con 40 μL de Buffer de lisis comercial (Roche). La concentración de proteínas fue determinada utilizando el kit comercial Micro-BCA (Thermo Scientific), de acuerdo a lo descrito por el fabricante. Para la medición de las tetraspaninas se realizó un gel de electroforesis denaturante (SDS-PAGE) con 50 μg de proteínas provenientes

de MVEC-ExoQ y 15 μg de proteínas provenientes de ultracentrifugación. Una vez finalizada la electroforesis, las proteínas fueron transferidas a una membrana de nitrocelulosa (Thermo Scientific) para luego ser bloqueadas durante 1 h con mezcla de PBS-Buffer OD (Li-Cor; 1:1) a temperatura ambiente. Anticuerpos primarios contra CD9 (Abcam) y CD63 (Santa Cruz) fueron empleados 1:1000 en solución de bloqueo. Un anticuerpo secundario conjugado a fluoróforo infra rojo (IR) fue empleado 1:15000 en solución de bloqueo y la emisión de fluorescencia fue detectada con equipo Odyssey CLx (Li-Cor) por fluorescencia IR.

4. Análisis estadístico

Los datos se muestran como valores promedios \pm desviación estándar. Las variables continuas fueron descritas como promedio y desviación estándar y comparadas mediante la prueba t-Student y en caso de comparación de más de 2 grupos se utilizó ANOVA.

Resultados

1. Caracterización de la población de pacientes estudiados

Las muestras analizadas corresponden a pacientes que ingresaron a la Unidad de Urgencia y a la Unidad de Cardiología de la Clínica Dávila. La Tabla 1 muestra los datos demográficos para 22 pacientes de urgencia (Control) y 45 SCA (Síndrome Coronario Agudo). Los individuos reclutados fueron hombres en el 41% del grupo control y en el 62% del grupo con SCA. La edad promedio fue $58,3 \pm 17,6$ en controles y $62,5 \pm 11,6$ en SCA. Los pacientes controles poseen niveles de TnI <0.012 ng/mL, mientras que los SCA poseen niveles de TnI que van desde 0.013-395 ng/mL durante las primeras 24 h de ingreso a la Clínica. En el grupo de SCA el 13,3% (6/45) fue diagnosticado como angina inestable y el 66,7% (30/45) como IAM y el resto con otra patología cardíaca. En el grupo con SCA se presentó un mayor porcentaje de Diabetes Mellitus (40%), hipertensión arterial (75,6%), dislipidemia (66,7%), tabaquismo (42,2%) y antecedentes de previos de IAM (11%), que en los controles (Tabla 1).

2. Pacientes SCA presentaron un incremento de las MVEC/Exosomas presentes en plasma humano

Se realizó un enriquecimiento de MVEC/Exosomas a partir de plasma filtrado (poro de 0,22 μm) mediante ExoQuick®. Estudios preliminares realizados por nuestro grupo permitieron establecer que el kit comercial muestra una muy buena reproducibilidad en la purifica-

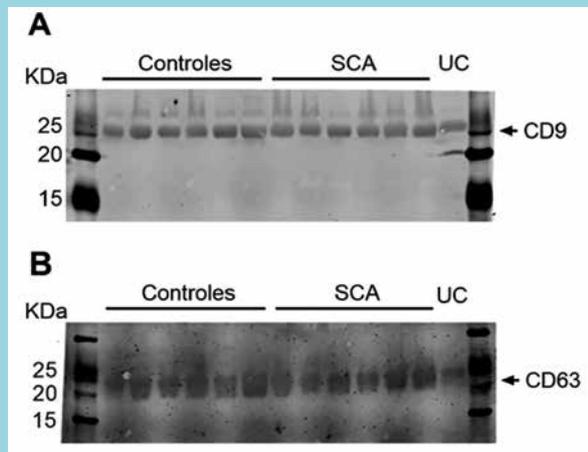


Tabla 1. Características de los pacientes en estudio.

	Control 22	SCA 45
Sexo (Género= n; %)	Masculino = 9; 41%	Masculino = 28, 62%
Edad (Promedio + ED)	58,3 ± 17,6	62,5 ± 11,6
Diagnóstico (n; %)	AI = 0	AI = 6; 13,3%
	IAM = 0	IAM = 30; 66,7%
	Otra = 0	Otra = 9; 20%
TnI (Rango, ng/mL)	< 0.012ng/mL	0.013-395ng/mL
Diabetes (n; %)	3; 13,6%	18; 40%
Hipertensión (n; %)	9; 40,9%	34; 75,6%
Dislipidemia (n; %)	6; 27,3%	30; 66,7%
Tabaquismo (n; %)	2; 9,1%	19; 42,2%
IAM Previos (n; %)	0	5; 11,1%

AI: Angina Inestable; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; Otra: otra enfermedad cardíaca.

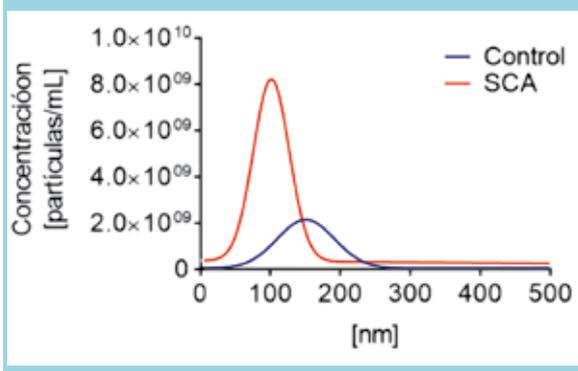
Figura 1. Las MVEC/Exosomas purificadas desde plasma expresan CD9 y CD63 en pacientes con y sin SCA. Luego de filtrar el plasma por 0,2 µm se realizó el enriquecimiento de las MVEC por ExoQuick®. Se observa la expresión de CD9 (A) y CD63 (B), en fracción enriquecida de MVEC-Exosomas de plasma de 6 pacientes sin SCA y 6 pacientes con diagnóstico de SCA. Como control positivo, se emplearon exosomas obtenidos por ultracentrifugación (UC)



ción de MVEC (< 5% de coeficiente de variación) desde plasma (datos no mostrados). La presencia de MVEC/exosomas en la fracción enriquecida por ExoQuick se realizó mediante la determinación de la presencia de marcadores exosomales por Western blot de las proteínas CD9 y CD63 (Figura 1). Los datos muestran que tanto los individuos controles como los pacientes con SCA

expresan niveles comparables de ambas tetraspaninas. Mediante NTA, se determinó la concentración y las poblaciones de distintos tamaños de las MVEC/Exosomas enriquecidas. La Figura 2 muestra la relación entre la concentración versus el tamaño de la MVEC/Exosomas de los pacientes controles y con SCA en el momento de ingreso a la unidad de Urgencia de la Clínica (0-2 h). Se observa que en los controles la concentración máxima es de 2,15 x10⁹ MVEC/mL y corresponde a un tamaño de 150 nm. Por otro lado, en los pacientes con SCA la concentración máxima observada es de 8,25 x10⁹ MVEC/mL y corresponde a un tamaño de 100 nm., indicando que los pacientes con SCA experimentaron un aumento de la concentración de MVEC plasmática de menor tamaño en el momento de ingreso a urgencia (Figura 2).

Figura 2. El tamaño y concentración de las MVEC-Exosomas plasmáticas es modificado en los pacientes con SCA. Se muestra la relación entre la concentración y tamaño de MVEC/Exosomas en el grupo control (línea azul) y en pacientes con SCA (línea roja) al ingreso a la Clínica (0-2hrs).

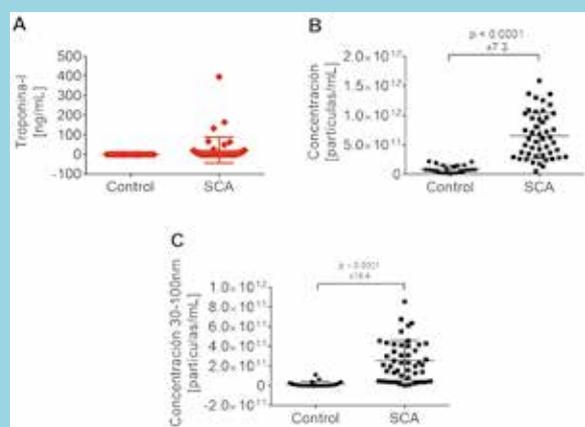


Debido a la gran variabilidad de los valores en el grupo SCA, los valores de troponina no fueron significativamente diferentes entre controles (0,017 + 0,015) y sujetos con SCA (22,662 + 65,793 ng/mL p=0.11). Además, los pacientes con SCA en muchos casos ingresaron con una troponina bajo el límite de cuantificación del ensayo (Figura 3A). La concentración plasmática promedio de las MVECs en los pacientes con SCA fue significativamente mayor que en el grupo control (Controles 0,92 x 10¹¹/mL; SCA 6.6 x 10¹¹/mL, p<0.0001). En promedio la concentración de MVEC fue 7,2 veces más alta en pacientes con SCA que en los controles al ingreso (Figura 3B), sugiriendo que las MVEC son liberadas desde el tejido cardíaco que está expuesto a algún tipo de daño en una fase previa a la necrosis, implicando una señal más temprana que la TnI. Debido a que el tama-



ño de las MVEC/Exosomas disminuye en los pacientes con SCA, se analizaron distintas subpoblaciones de MVEC de plasma. El análisis mostró que la población de MVEC-Exosomas en el rango de 30-100 nm presentó la mayor diferencia entre los grupos estudiados, llegando a ser 14,4 veces superior en pacientes con SCA (Control: 0,178 versus SCA: $2,57 \times 10^{11}$ /mL plasma, $p < 0.0001$) (Figura 3C).

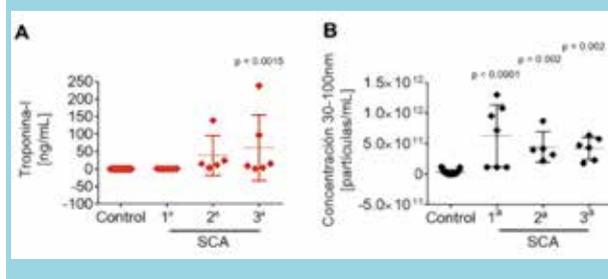
Figura 3. Las MVEC-Exosomas plasmáticas poseen una mejor asociación con el SCA que la Troponina-I al ingreso a la urgencia. A) Concentración plasmática de Troponina-I (controles $0,017 \pm 0,0032$ versus SCA $22,66 \pm 65,79$ ng/mL plasma) y **B)** Concentración de MVEC/Exosomas totales en el grupo control y con SCA de la primera muestra al ingreso a la Clínica (0-2 hrs). **C)** Concentración de MVEC/Exosomas de 30-100 nm en el grupo control y con SCA de la primera muestra (0-2 hrs) al ingreso a la Clínica. (promedio + desviación estándar).



Debido a esta observación seleccionamos a aquellos pacientes que tuvieron una concentración de Troponina negativa al ingreso a la clínica y evolucionaron hacia una Troponina claramente positiva. En este grupo de pacientes analizamos la concentración de MVEC totales en controles y con SCA (evolución en 24 hrs) para establecer si el aumento de las MVEC fue una señal más precoz que la TnI en su asociación con SCA. Los datos muestran que el grupo de pacientes con SCA con TnI negativa al ingreso experimentaron un significativo incremento de la concentración promedio de TnI dentro de las 24 h de observación (Desde $0,35 \pm 0,19$; $38,59 \pm 25,32$; $60,52 \pm 38,46$ ng/mL durante 0-2; 6-8 y 10-14 h, respectivamente). Por otro lado, la medición de MVEC de plasma demostró que en el momento del ingreso los pacientes con SCA tuvieron una concentración signifi-

cativamente mayor que los controles ($6,28 \times 10^{11}$ vs $0,33 \times 10^{11}$ MVEC/mL). El análisis del curso temporal estableció que la concentración promedio de las MVECs en SCA fue significativamente mayor que en el grupo control en todos los puntos observados, con una tendencia hacia la disminución a las 24hrs (Desde $6,28 \times 10^{11}$; $4,45 \times 10^{11}$; $4,20 \times 10^{11}$ MVEC/mL durante 0-2; 6-8 y 10-14h, respectivamente; Figura 4). Estos datos sugieren que las MVEC un diagnóstico de SCA más precoz que la troponina.

Figura 4. La concentración de las MVEC-Exosomas de 30-100 nm son elevadas al ingreso a urgencia en pacientes con Troponina negativa y que evolucionaron hacia una TnI positiva en 24 h. A) Concentración plasmática de Troponina I de pacientes controles (0-2 h) y con SCA (Curso temporal: 0-2 h, 1^a; 6-8 h, 2^a; 10-14 h, 3^a). **B)** Concentración de MVEC/Exosomas de la subpoblación de vesículas que está en el rango de 30-100nm presentes en plasma de pacientes controles (0-2hrs post ingreso) y con SCA (Curso temporal: 0-2hrs, 1^a; 6-8hrs, 2^a; 10-14hrs, 3^a). (Promedio \pm desviación estándar).



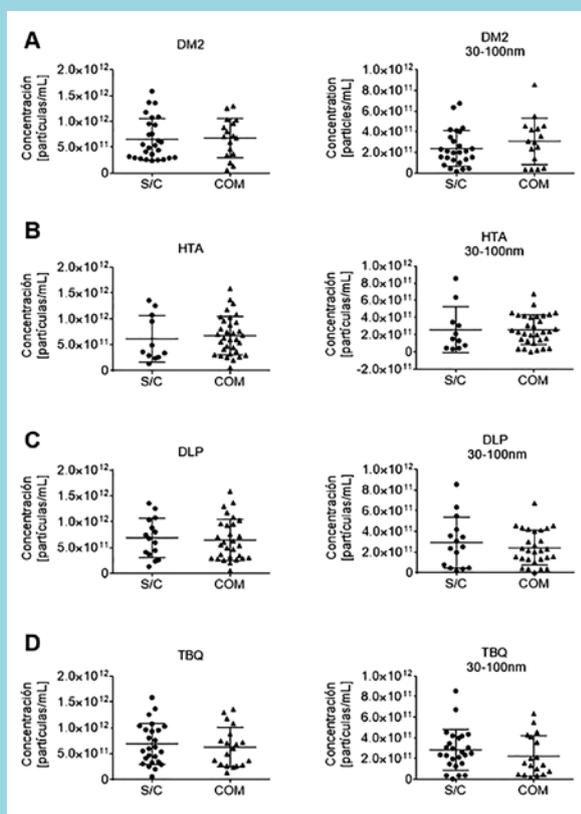
3. El incremento de MVEC-Exosomas en pacientes SCA es mayormente asociado a la condición coronaria.

Como se muestra en la Tabla 1, los pacientes SCA presentaron un alto porcentaje de comorbilidades y factores de riesgo que podrían contribuir en la concentración de MVEC-Exosomas circulantes. Por esta razón, se estudió el efecto de diferentes comorbilidades factores de riesgo en los pacientes con SCA (Sin Comorbilidad, S/C; y Comorbilidad/factor de riesgo, COM). Como se muestra en la Figura 5, los pacientes con SCA poseen elevados niveles de MVEC/Exosoma en forma independiente de la presencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, dislipidemia y hábito de fumar y que la presencia de estos factores de riesgo no influye en la concentración de MVEC/Exosomas totales o las más pequeñas (91-120 nm).

Discusión

Este estudio proporciona evidencia nueva y muy rele-

Figura 5. El aumento temprano de la concentración de MVEC-Exosomas en pacientes SCA no fue afectado por DM, HTA, DLP o TBQ. Los datos mostrados en la Figura 2, para pacientes SCA, fueron divididos en 2 sub grupos: Sin comorbilidad (S/C) y con comorbilidad/factor de riesgo (COM), según lo mostrado en Tabla 1. **A)** Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2); **B)** Hipertensión Arterial (HTA); **C)** Dislipidemia (DLP); y **D)** Tabaquismo (TBQ). No se observaron diferencias significativas entre ambos sub grupos de pacientes SCA para MVEC-Exosomas totales ni para el rango 91-120 nm (paneles de la derecha) (promedio \pm desviación estándar).



vante que demuestra que en las primeras 2 hrs de iniciado un SCA, hay un incremento estadísticamente significativo de vesículas circulantes de tamaño 91-120nm, característico de la población de exosomas^{10,15} y que este aumento de MVEC ocurre antes que el incremento de TnI plasmática. La evidencia de la literatura demuestra que la principal causa del IAM es la falta de oxígeno suministrado por la circulación al tejido cardíaco^{1, 3, 26}. En esta condición la elevación de TnI plasmática se debe a la destrucción de los cardiomiocitos y, por otro lado, como se ha descrito, las MVEC son secretados por células vivas como mecanismo de comunicación y respuesta frente a la agresión^{7,9}. Es posible que de forma previa al IAM, las MVEC sean liberadas como agentes de super-

vivencia desde los cardiomiocitos^{27,28}. Basándose en los resultados expuestos proponemos que MVEC que derivan del corazón y circulan por el plasma, sirvan como indicadores precoces de riesgo de SCA.

Existen varios métodos para aislar MVEC/exosomas, dentro de los cuales existen kits comerciales. El "gold standard" es la ultracentrifugación, pero en el campo clínico su empleo no resulta de fácil implementación^{8,15}. Otros métodos se basan en el uso de matriz de polímeros que permiten su fácil y rápida obtención. Este método, por lo demás, es aplicable en clínica debido a su bajo costo, al reducido tiempo de realización y no requiere personal especializado^{8,15-19}. En nuestro laboratorio, hemos implementado la extracción de MVECs mediante el uso de ExoQuick®, el cual purifica una fracción enriquecida de exosomas, que además se recomienda para la caracterización de diversas moléculas como proteínas y RNA^{10,16-18, 20, 21}. Mediante este protocolo se pudo establecer que este método permite la purificación de MVEC/exosomas a partir de un volumen menor de plasma (250µL) en comparación con la ultracentrifugación (que requiere al menos 5mL), permitiendo no sólo una optimización de la muestra del paciente, sino también en el tiempo de purificación y la dependencia de equipamiento de costo elevado y personal calificado. Actualmente, la caracterización de marcadores exosomales, sobre la fracción enriquecida de MVECs desde plasma, incluye expresión de tetraspaninas CD9/CD63^{9, 22, 19} y estudios de tamaño mediante *Nanoparticle Tracking Assay* (NTA, Nanosight)^{8, 15, 23, 24}.

Nuestros datos permiten establecer que el enriquecimiento de MVEC desde plasma humano por un método comercial permite su caracterización mediante clásicos marcadores CD9 y CD63^{9, 19, 22}.

En una publicación reciente se describe una aproximación similar a la nuestra, pero en pacientes derivados a cirugía cardiovascular. Observaron que poblaciones de MVEC de pequeño tamaño (61-90 nm y 91-120 nm) estaban elevadas en pacientes que recibieron cirugías de injertos de *bypass* coronario y que este efecto se correlacionaba con el incremento de Troponina cardíaca¹². Sin embargo, en este estudio la cirugía cardíaca *per se* puede elevar los niveles de vesículas secretadas como respuesta al daño, o bien, por ruptura celular. Nuestro modelo, en cambio, evalúa un escenario fisiológico en que la única condición anómala es la enfermedad coronaria del paciente. Respecto de esto, demostramos que las comorbilidades relacionadas con eventos coronarios y daño cardíaco²⁹ de los pacientes con SCA reclutados



para este estudio, no afectaron los niveles de MVEC totales o las más pequeñas (91-120nm). En otras palabras, el incremento temprano de MVEC-Exosomas se produjo porque los pacientes tenían daño/amenaza cardíaca, generado probablemente por isquemia.

El estado de esta investigación sugiere que el aumento de la concentración de las MVEC de alrededor de 100nm aumenta durante el SCA en forma previa a la Troponina I y que DM, HTA, DLP o Tabaquismo no influyen, sugiriendo que las MVEC son una fuente de biomarcadores de enfermedades cardiovasculares.

Nuestro próximo paso es profundizar en el concepto de

que MVEC-Exosomas son marcadores riesgo y por tanto previo a la necrosis celular. Un sistema de alarma y comunicación que se determinaría por el contenido microvesicular, los cuales incluyen proteínas y ácidos nucleicos (DNA, RNA), cuyo destino y efectos aún no se conocen. Para ello comenzamos a reclutar pacientes con pruebas de provocación de isquemia positivas (Test de esfuerzo, ecocardiograma de estrés, cintigrafía miocárdica) a los cuales se les medirá de manera seriada los niveles de MVEC-Exosomas circulantes en el momento de la realización del test y se efectuará un extenso análisis de su contenido molecular.



Referencias

1. MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E, GO A, ARNETT D, BLAHA M, CUSHMAN M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association.. *Circulation*.2016; 133:447-454.
2. MINISTERIO DE SALUD, SANTIAGO, M. Guía clínica infarto agudo del miocardio con supradesnivel del segmento ST. 2010.
3. AHMED A, SHANKAR KJ, EFTEKHARI H, MUNIR MS, ROBERTSON J, BREWER A, et al. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions. *Exp. Clin. Cardiol.* 2007; 12:189-96.
4. CHAPELLE J, DUBOIS B, BOVY C, ALDENHOFF MC, GIELEN J, RORIVE G. Comparison of plasma cardiac troponins T and I in chronically hemodialyzed patients in relation to cardiac status and age. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 240-5.
5. SACHDEVA A, PAUL B. Newer cardiac biomarkers in myocardial necrosis. *J. Assoc. Physicians India* 2014; 62: 83-4.
6. SAIKI A, IWASE M, TAKEICHI Y, UMEDA H, ISHIKI R, INAGAKI H, et al. Diversity of the elevation of serum cardiac troponin I levels in patients during their first visit to the emergency room. *Circ. J.* 2007; 71: 1458-62.
7. COSME J, LIU P, GRAMOLINI A. The cardiovascular exosome: Current perspectives and potential. *Proteomics* 2013; 13: 1654-1659.
8. SÁENZ-CUESTA M, ARBELAIZ A, OREGI A, IRIZAR H, OSORIO-QUEREJETA I, MUÑOZ-CULLA M, et al. Methods for extracellular vesicles isolation in a hospital setting. *Front. Immunol.*2015; 6: 50.
9. YUAN M, MAGHSOUDI T, WANG T. Exosomes mediate the intercellular communication after myocardial infarction. *Int. J. Med. Sci.* 2016; 13: 113-116.
10. WONG WY, LEE MM, CHAN BD, KAM RK, ZHANG G, LU AP, et al. Proteomic profiling of dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis mice serum exosomes and their immunomodulatory impact on macrophages. *Proteomics* . 2016; 16: 1131-45.
11. DAVIDSON SM, TAKOV K, YELLON DM. Exosomes and Cardiovascular Protection..*Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31: 77-86..
12. EMANUELI C, SHEARN AI, LAFTAH A, FIORENTINO F, REEVES BC, BELTRAMI C,et al. Coronary Artery-Bypass-Graft Surgery Increases the Plasma Concentration of Exosomes Carrying a Cargo of Cardiac MicroRNAs: An Example of Exosome Trafficking Out of the Human Heart with Potential for Cardiac Biomarker Discovery. *PLoS One* 2016; 11: e0154274.
13. PIRONTI G, STRACHAN RT, ABRAHAM D, MON-WEI YU S, CHEN M, CHEN W, et al. Circulating Exosomes Induced by Cardiac Pressure Overload Contain Functional Angiotensin II Type 1 Receptors. *Circulation* 2015; 131: 2120-30.
14. GUPTA S, KNOWLTON A. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway. *Am. J. Physiol.* 2007; 292: H3052-6.
15. EMILY ZERINGER, MU LI, TIM BARTA, JEOFFREY SCHAGEMAN, KETIL WINTHER PEDERSEN, AXL NEURAUER, et al. Methods for the extraction and RNA profiling of exosomes. *World J Methodol.* 2013; 3: 11-18.
16. DI PIETRO C. Exosome-mediated communication in the ovarian follicle. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33: 303-11.
17. WANG X, HUANG W, LIU G, CAI W, MILLARD RW, WANG Y, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells.. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 74: 139-50.
18. FENG, Y, HUANG W, WANI M, YU X, ASHRAF M. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22. *PLoS One* 2014; 9: 1-8.
19. KOWAL J, ARRAS G, COLOMBO M, JOUVE M, MORATH JP, PRIMDAL-BENGTSON B, et al. Proteomic comparison



- defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016; 113: E968–77.
20. MATSUMOTO S1, SAKATA Y, SUNA S, NAKATANI D, USAMI M, HARA M, et al. Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 2013;113: 322–6.
21. LI J, ROHAILLA S, GELBER N, RUTKA J, SABAH N, GLADSTONE R, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res. Cardiol.* 2014; 109: 1–15.
22. LAI, R. C. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2010; 4: 214–222.
23. SAARI H, LÁZARO-IBÁÑEZ E, VIITALA T, VUORIMAA-LAUKKANEN E, SILJANDER P, YLIPERTTULA M. Microvesicle- and exosome-mediated drug delivery enhances the cytotoxicity of Paclitaxel in autologous prostate cancer cells. *J. Control. Release* 2015; 220: 727–737.
24. AILAWADI S, WANG X, GU H, FAN GC. Pathologic function and therapeutic potential of exosomes in cardiovascular disease. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 2015; 1852: 1–11.
25. LOH TP et al. Original papers. 2016;26: 233–239.
26. GRAMLEY F, LORENZEN J, JEDAMZIK B, GATTER K, KOELLENSPERGER E, MUNZEL T, et al. Atrial fibrillation is associated with cardiac hypoxia. *Cardiovasc. Pathol.* 2010; 19: 102–111.
27. CERVIO E, BARILE L, MOCCHETTI T, VASSALLI G. Exosomes for Intramyocardial Intercellular Communication. *Stem Cells Int.* 2015, 482171.
28. IBRAHIM A, MARB E, MARBÁN E. EXOSOMES: Fundamental Biology and Roles in Cardiovascular Physiology. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:67-83.
29. AGHDAM MRF, VODOVNIK A, SUND BS. Sudden death associated with silent myocardial infarction in a 35-year-old man: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2016; 10: 46.



Endocarditis Infecciosa: caracterización clínica de la enfermedad. Revisión de casos de los últimos 5 años

Pablo Flores¹, Nicolás González², Pablo Betancourt^{1,3}, Javiera Berho⁴, Carlos Astudillo⁵, Cecilia García⁵ y Juan Rojas⁵.

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

*Declaramos no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de diciembre 2016 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 34-40

Antecedentes: La Endocarditis infecciosa es una enfermedad grave y su incidencia ha aumentado en el último tiempo. En Chile faltan estudios observacionales que representen adecuadamente nuestra realidad local y nacional.

Objetivo: Describir las características clínicas, ecográficas y bacteriológicas de los pacientes con Endocarditis Infecciosa del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, entre los años 2012 y 2016.

Métodos: Se realizó un análisis descriptivo de 35 pacientes con diagnóstico de Endocarditis infecciosa, recolectándose variables clínicas, imagenológicas y de laboratorio. Para describir los resultados se utilizó frecuencias, medianas y figuras.

Resultados: Se observó un aumento de casos de

Endocarditis infecciosa en los últimos dos años. Del total de pacientes con Endocarditis infecciosa, 28 casos (80%) eran de válvula nativa, siendo el compromiso más frecuente el de válvula aórtica. Se observó un aumento de las comorbilidades no cardíacas y de los casos provocados por el grupo Staphylococcus. Los síntomas más comunes fueron compromiso del estado general y fiebre, y las complicaciones más frecuentes fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca aguda y fenómenos embólicos. Un total de 14 pacientes fallecieron producto de la infección, las complicaciones y cirugía.

Conclusiones: Se realiza una caracterización actualizada de la enfermedad. Se necesitan más estudios con un mayor número de paciente para un mejor entendimiento de nuestra realidad.

Correspondencia:

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



Infective endocarditis: clinical experience in the last five years

Background: Infective endocarditis is a severe illness the incidence of which has increased over time. There are relatively few observational studies that adequately represent the characteristics of the disease in Chile.

Aim: To describe clinical, echographic and bacteriological characteristics of patients with infective endocarditis at Carlos van Buren Hospital in Valparaíso, between 2012 and 2016.

Methods: A descriptive analysis of 35 patients diagnosed with infective endocarditis was performed. Clinical, imaging findings and laboratory variables were collected. Relative frequencies, medians and figures were used to describe the results.

Results: We observed an increase in cases of infective endocarditis in the last two years. Of all

patients diagnosed with infective endocarditis, 80% had native valve involvement, more frequently at the aortic valve. There was an increase in non-cardiac comorbidities and Staphylococcus was identified as the main etiology. Weakness and fever were the most common symptoms, whereas more common complications were acute kidney and heart failure and embolic phenomena. A total of 14 patients died of infection, complications or after surgery.

Conclusions: An updated characterization of Infective endocarditis at a Chilean hospital is presented. However, more studies are needed with a larger number of patients for a better characterization of the disease in our country.

Key words: Infective endocarditis; heart valves.



Introducción:

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad grave que afecta el endocardio y es potencialmente mortal¹. En Estados Unidos la incidencia varía entre 1.7 – 6.2 casos por 100.000 habitantes al año^{2,3}, y en Chile la incidencia es de 2-3 casos por 100.000 habitantes al año, siendo una afección con elevada morbilidad y mortalidad, que asciende a 29% en series nacionales⁴.

En los últimos años se han producido una serie de cambios epidemiológicos y tecnológicos en el grupo de pacientes susceptibles a EI y en las herramientas médicas disponibles que han determinado que se modifiquen la etiología, momento del diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico de enfermos con EI. Dentro de éstos cambios se encuentran la disminución de la incidencia de enfermedad reumática^{5,6}, el aumento de la edad promedio de presentación⁷, un mayor acceso a procedimientos intervencionistas y mayor utilización de dispositivos como prótesis cardíacas, marcapasos y catéteres intravasculares, aumento de comorbilidades no cardíacas, mayor utilización de drogas ilícitas, mejora en los métodos diagnósticos y precocidad del tratamiento^{8,9,10,11}.

En nuestro hospital hemos observado un incremento significativo de los pacientes con EI en los últimos años, superando con creces los previos, lo que ha motivado a efectuar una revisión clínica de nuestros casos, realizar una caracterización clínica de la enfermedad, de tal forma de aportar nuestra experiencia clínica actualizada al medio científico nacional.

Métodos

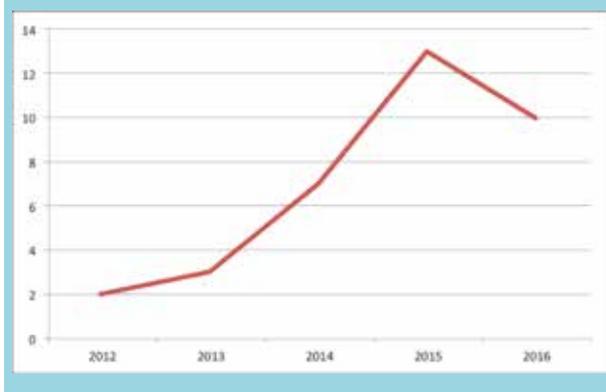
Se realizó un análisis descriptivo de una serie de 35 pacientes con diagnóstico de Endocarditis infecciosa del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso entre los años 2012 y 2016. El diagnóstico se basó en los criterios de Duke modificados, en todos los casos¹². Todos estos casos fueron estudiados con hemocultivos seriados, ecocardiografía e imágenes complementarias como parte del estudio de embolia. Se recolectaron variables clínicas, ecográficas, bacteriológicas y de laboratorio en todos los casos. Las variables fueron: edad, sexo, ritmo, fracción de eyección, válvula afectada, tipo de válvula, y grado de regurgitación. También se consignaron comorbilidades, antecedente de abuso de cocaína, EI previa, procedimiento dental previo, presencia de dispositivos intracardíacos, presencia de fístula arteriovenosa y catéter de hemodiálisis. En los casos operados se tipificó la válvula utilizada, la condición del paciente al egreso. Para describir los resultados se utilizó frecuencias y medianas con su respec-

tivo rango intercuartílico (RIC). El análisis estadístico se realizó con el software Stata v12.

Resultados:

Se evaluaron 35 pacientes con diagnóstico de EI, 19 hombres y 16 mujeres con una mediana de edad de 57 años (RIC 40-70). La distribución de casos por año fue la siguiente: Año 2012 con 2 casos, Año 2013 con 3 casos, Año 2014 con 7 casos, Año 2015 con 13 casos y Año 2016 con 10 casos (Figura 1). 34 pacientes (97%) tenían ritmo sinusal de base y la mediana de la fracción de eyección fue 0.56 (RIC 0.52-0.7). Todos los pacientes fueron diagnosticados durante la primera semana de hospitalización, pero no se pudo determinar el tiempo desde el inicio de la sintomatología y la consulta. Se utilizó ecocardiografía transtorácica para realizar el diagnóstico en 12 casos (34.29%) y transesofágica en 23 casos (65.71%). En 3 casos (8.57%) se encontró el antecedente de EI previa. En 28 casos (80%) la válvula comprometida era nativa y en 7 casos (20%) era protésica. El detalle completo de la afectación valvular se muestra en la Tabla 1.

Figura 1. Número de casos de Endocarditis infecciosa por año.



La presentación clínica fue subaguda en 11 casos y aguda en 24 casos. Las principales comorbilidades asociadas se resumen en la Tabla 1. El antecedente de abuso de sustancias (Cocaína) fue positivo en 6 casos (17.1%). En cuanto a dispositivos intracardíacos, sólo un paciente era portador de marcapasos definitivo. En 5 pacientes (14.3%) se observó presencia de fístula arteriovenosa y 3 pacientes (8.6%) tenían catéter de hemodiálisis. 11 pacientes (31.4%) requirieron hospitalización en unidad de paciente crítico. Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano indicado por el equipo de infectología de nuestro hospital y en 10 casos (28.6%) se requirió cirugía de recambio valvular, de los cuales 7



Tabla 1. Características generales de los pacientes.

	Mediana (RIC)	Frecuencia (%)
Edad (años)	57 (40-70)	
Sexo masculino		19 (54.3)
Ritmo sinusal		34 (97.1)
Fracción de eyección	0.56 (0.52-0.7)	
Presentación		
Subaguda		11 (31.4)
Aguda		24 (68.657)
Número de válvulas afectadas		
Monovalvular		27 (77.1)
Multivalvular		8 (22.9)
Válvula afectada		
Nativa		
Aórtica		19 (54.3)
Mitral		11 (31.4)
Tricúspide		3 (8.6)
Protésica		
Mitral (Mecánica)		5 (14.3)
Aórtica (Mecánica)		4 (11.4)
Pulmonar (Biológica)		1 (2.9)
Grado de regurgitación valvular		
Leve		9 (25.7)
Moderada		10 (28.6)
Severa		15 (42.9)
Comorbilidades asociadas:		
Hipertensión arterial		15 (42.9)
Cardiopatía hipertensiva		12 (24.3)
Diabetes mellitus tipo 2		8 (22.9)
Enf. Valvular degenerativa		8 (22.9)
Insuficiencia renal crónica		6 (17.1)
Enfermedad reumática		5 (14.3)
Enfermedad mental		3 (8.6)
Válvula aórtica bicúspide		2 (5.7)
Mesenquimopatías		2 (5.7)
Tetralogía de Fallot		1 (2.9)
Trasplante renal		1 (2.9)
Antecedente de abuso de cocaína		6 (17.1)
Portador de fístula arteriovenosa		5 (14.23)
Portador de catéter de hemodiálisis		3 (8.6)
Endocarditis infecciosa previa		3 (8.6)
Usuario de marcapasos definitivo		1 (2.9)
Procedimiento dental previo		1 (2.9)

RIC :Rango intercuartilico.

fueron por insuficiencia cardíaca aguda sin respuesta a tratamiento médico y 3 casos por embolización sistémica recurrente. Del total de pacientes fallecidos (14 casos), 12 de ellos fallecieron producto de complicaciones cardíacas e infecciosas y 2 pacientes producto de la cirugía. Respecto a la microbiología de pacientes fallecidos, en 6 casos se aisló *Staphylococcus aureus*, 6 casos no fueron

identificados, 1 caso con *Enterococcus faecium* y 1 caso con *Escherichia coli*. Las manifestaciones clínicas de los enfermos se muestran en la Tabla 2, las complicaciones valvulares y sistémicas en la Tabla 3 y la microbiología aislada en la Tabla 4.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad.

	Frecuencia (%)
Compromiso del estado general	27 (79.4)
Fiebre	25 (71.4)
Soplo cardíaco	23 (65.7)
Dolor abdominal	15 (42.9)
Fenómenos inmunológicos	14 (40.0)
Artralgias	4 (11.4)
Dolor lumbar	1 (2.9)
Nódulos de Osler	1 (2.9)

Tabla 3. Complicaciones sistémicas y valvulares.

	Frecuencia (%)
Insuficiencia renal aguda	19 (54.3)
Insuficiencia cardíaca aguda	16 (45.7)
Embolia cerebral	14 (40.0)
Embolia renal	8 (22.9)
Embolia esplénica	8 (22.9)
Embolia pulmonar	1 (2.9)
Shock séptico	8 (23.5)
Perforación valvular	2 (5.7)
Absceso valvular	1 (2.9)
Fístula valvular	1 (2.9)

Tabla 4. Microbiología aislada en hemocultivos.

	Frecuencia (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	9 (25.7)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (8.6)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	2 (5.7)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (5.7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (5.7)
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (5.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2.9)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2.9)
No identificado	13 (37.1)

MS: *Meticilino sensible*.



Discusión:

En nuestro estudio observamos un incremento de los casos de EI respecto a los años anteriores, esto es compatible con otras series nacionales e internacionales que ya mostraban esta tendencia^{4,5}. Creemos que este incremento se ve explicado, por una parte, por la mayor cantidad de pacientes con comorbilidades no cardíacas que producen inmunosupresión secundaria, como son la diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y mesenquimopatías, pero también porque estamos en un momento histórico en el que el intervencionismo terapéutico está ganando terreno en todas las áreas y subespecialidades médicas, siendo cada vez más frecuente encontrar pacientes con prótesis, catéteres y otros dispositivos corporales, que implican mayores cuidados sanitarios y potenciales puertas de entrada para infecciones.

En nuestra serie encontramos una frecuencia baja de endocarditis infecciosa previa, cardiopatía congénita y enfermedad reumática que según diversas fuentes representan factores de riesgo importantes para desarrollar la infección^{13, 14, 15}. Estos hallazgos pueden ser explicados por el número bajo de pacientes en nuestro estudio y porque la incidencia de enfermedad reumática ha disminuido con el tiempo². Al contrario, encontramos una frecuencia similar de prótesis valvular con otros estudios nacionales^{16, 20}. No observamos casos relacionados con el uso de drogas inyectables, siendo esto explicado por el limitado acceso a este tipo de sustancias en nuestro medio. Sin embargo, es destacable que surge de manera frecuente el antecedente de abuso de cocaína y pasta base en pacientes con EI, y por tanto creemos que debería tenerse presente y considerarse como un factor de riesgo importante en nuestro país.

Al igual que otros estudios internacionales, en nuestro reporte los grupos *Streptococcus* y *Staphylococcus* dan cuenta de la mayoría de los casos⁵. Hemos observado un cambio en la bacteriología implicada en nuestro hospital, asemejándonos más a los países desarrollados, en donde las infecciones por el grupo *Staphylococcus* están superando al grupo *Streptococcus*. Esto último también se ha observado en varias series extranjeras^{17, 18, 19} y en algunas nacionales⁴. Otros estudios nacionales aún muestran más casos debidos al grupo *Streptococcus*^{20, 21}.

Cabe destacar que del total de pacientes fallecidos (14 casos), en 6 casos se aisló *Staphylococcus aureus* y en otros 6 casos no se pudo identificar un microorganismo, lo que da cuenta de la agresividad del primero y de la

importancia pronóstica de tener un microorganismo identificado para instaurar un tratamiento adecuado.

El alto porcentaje de microorganismos no identificados (37.14%) es similar al valor reportado por estudios previos nacionales⁴, siendo su posible explicación el uso previo de antibióticos, los problemas técnicos de los medios de cultivo y la ausencia de técnicas moleculares de estudio en nuestro hospital.

Actualmente, la EI de válvula nativa sigue siendo más frecuente que la EI de válvula protésica⁴. Esta última se observa hasta en el 25% de los casos en los países desarrollados¹⁶, y en series nacionales hasta en el 28%²⁰. En nuestro estudio encontramos este antecedente en 7 casos (20%). La válvula que mayormente se ven afectadas son la válvula aórtica y mitral, tanto para válvula nativa como protésica, siendo este hallazgo similar a los reportados en otras series^{20, 21}.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los síntomas más frecuentes encontrados en nuestro estudio, como fiebre y compromiso del estado general son bastante inespecíficos, siendo la presentación clásica de la enfermedad infrecuente. Es por esto que se requiere un alto índice de sospecha por parte del clínico y apoyado por estudios imagenológicos y bacteriológicos. En nuestro estudio no se pudo obtener el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y la consulta médica.

Dentro de las complicaciones asociadas, la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y fenómenos embólicos fueron las más frecuentes al igual que en otros estudios^{16, 20, 21}, pero a diferencia de éstos, en nuestro reporte encontramos una muy baja frecuencia de embolia pulmonar.

Respecto a los métodos diagnósticos imagenológicos, queremos enfatizar el importante rol de la ecocardiografía 3D, que se han posicionado como una gran herramienta diagnóstica al lado de la cama del enfermo, y que ha permitido mejorar el diagnóstico temprano de la infección y facilitar la detección de complicaciones.

A pesar de estos avances tecnológicos, la EI es una infección grave, con gran morbimortalidad y gasto sanitario, así como se demuestra en nuestro reporte, en el que la mayor parte de los pacientes fallecieron producto de las complicaciones propias de la infección y un porcentaje menor secundario a la cirugía.

Finalmente, consideramos que se necesitan estudios adicionales sobre este tema, con un mayor número de pacientes para representar de manera adecuada nuestra realidad nacional.



Bibliografía:

1. WENZEL R, EDMOND M. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:174-7.
2. TLEYJEH I, ABDEL-LATIF A, RAHBI H, SCOTT C, BAILEY K, STECKELBERG J, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; 132:1025.
3. PANT S, PATEL NJ, DESHMUKH A, GOLWALA H, PATEL N, BADHEKA A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2070.
4. OYONARTE M, MONTAGNA R, BRAUN S, ROJO P, JARA J, CERECEDA M, et al. Endocarditis infecciosa: características clínicas, complicaciones y mortalidad en 506 pacientes y factores pronósticos de sobrevida a 10 años (1998-2008). Estudio cooperativo nacional en endocarditis infecciosa en Chile (ECNEI-2). *Rev Med Chile* 2012; 140: 1517-1528.
5. SELTON-SUTY C, CÉLARD M, LE MOING V, DOCO-LECOMPTE T, CHIROUZE C, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1230.
6. CASTILLO FJ, ANGUITA M, CASTILLO JC, RUIZ M, MESA D, SUAREZ DE LEZO J, et al. Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015; 68:445.
7. HILL E, HERIJGERS P, CLAUS P, VANDERSCHUEREN S, HERREGODS M, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28:196
8. MATHEW J, ADDAI T, ANAND A, MORROBEL A, MAHESHWARI P, FREELS S, et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995; 155:1641.
9. WILSON W, TAUBERT K, GEWITZ M, LOCKHART P, BADDOUR L, LEVISON M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736.
10. DESIMONE DC, DESIMONE CV, TLEYJEH I, CORREA DE SA D, ANAVEKAR D, LAHR B, et al. Association of Mitral Valve Prolapse With Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci. *Clin Infect Dis* 2015; 61:623.
11. FERNÁNDEZ-HIDALGO N, ALMIRANTE B, TORNOS P, PRIGAU C, SAMBOLA A, IGUAL A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1287.
12. DURACK D, LUKES A, BRIGHT D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994 Mar;96:200-9.
13. LALANI T, CHU V, PARK L, CECCHI E, COREY G, DURANTE-MANGONI E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1495-504.
14. CHU V, SEXTON D, CABELL C, RELLER L, PAPPAS P, SINGH R, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;41:406-9.
15. BAUMGARTNER H, BONHOEFFER P, DE GROOT N, DE HAAN F, DEANFIELD J, GALIE N, ET AL. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new edition 2010). *Eur Heart J.* 2010;31:2915-57.
16. MURDOCH D, COREY G, HOEN B, MIRÓ J, FOWLER V, BAYER A, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-73.
17. MARTÍNEZ-SELLÉS M, MUÑOZ P, ESTEVEZ A, DEL CASTILLO R, GARCÍA-FERNÁNDEZ MA, RODRÍGUEZ-CRÉIXEMS M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1213-7.
18. GÁLVEZ-ACEBAL J, RODRÍGUEZ-BAÑO J, MARTÍNEZ-MARCOS F, REGUERA J, PLATA A, RUIZ J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010;10:17



19. HOEN B, ALLA F, SELTON-SUTY C, BÉGUINOT I, BOUVET A, BRIANPON S, et al. Association pour l'Etude et la prevention de l' Endocardite infectieuse (AEPEI) study group. Changing the profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002; 288:75-81.
20. BRAUN S, ESCALONA A, CHAMORRO G, CORBALÁN R, PÉREZ C, LABARCA J, et al. Endocarditis infecciosa: análisis de 261 casos y resultados del tratamiento con un enfoque multidisciplinario. Rev Med Chile 2000, v.128 n.7.
21. STOCKINS B, NEIRA V, PAREDES A, CASTILLO C, TRONCOSO A. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con endocarditis infecciosa, período 2003-2010 en el hospital de Temuco, Chile. Rev Med Chile 2012; 140: 1304-1311.



Implante percutáneo de válvula aórtica con apoyo de circulación extracorpórea en paciente con insuficiencia aórtica severa

Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Samuel Córdova, Ramón Corbalán, Guillermo Lema, Rodrigo Bahamondes, Alejandro Martínez, Ricardo Zalaquett.

División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile
Departamento de Anestesiología, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 18 de noviembre 2016 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 41-45

Trans catheter aortic valve implantation with extra corporeal circulation support in a patient with severe aortic insufficiency

An 84-year man with prior coronary artery bypass surgery and endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm developed congestive heart failure. He had calcific aortic valve disease with severe regurgitation. A #29 Edwards-Sapien aortic valve via trans-apical approach was implanted with the

patient connected to extra corporeal circulation. The patient recovered successfully and remained in functional class II 8 months after hospital discharge.

Key words: Aortic insufficiency; trans aortic valve implantation; extracorporeal circulation.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez R.

gjmartin@uc.cl

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, 2° piso.



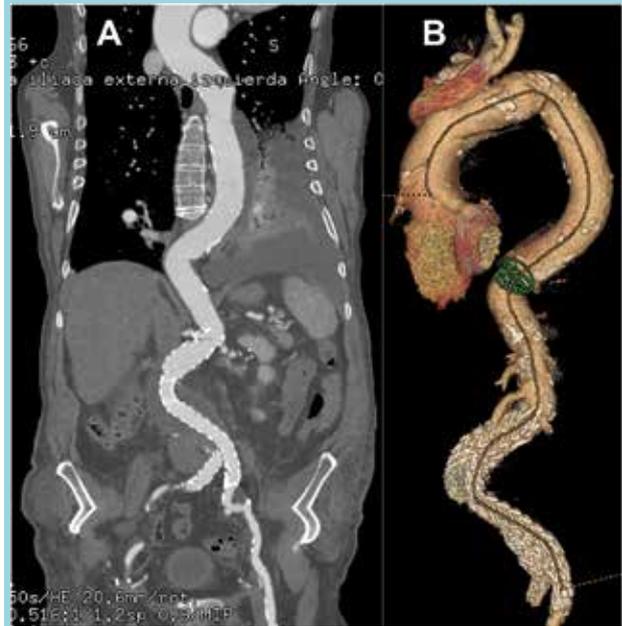
Cuadro clínico

Paciente de 84 años, con antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica 14 años atrás, aneurisma de aorta abdominal tratado con endoprótesis hace 1 año, insuficiencia renal crónica en etapa IV, enfermedad vascular periférica y ex tabáquico. Consultó por cuadro progresivo de insuficiencia cardíaca, llegando a capacidad funcional IV de NYHA en las semanas previas. Se hospitalizó y su ecocardiograma mostró un ventrículo izquierdo hipertrófico, con disfunción sistólica moderada y fracción de eyección de 38%, una secuela de infarto antiguo en paredes inferior e inferolateral, junto a un ventrículo derecho dilatado, disfuncionante, con hipertensión pulmonar severa (presión sistólica de arteria pulmonar 80mmHg). El estudio de la válvula aórtica mostró calcificación leve y asimétrica de los velos aórticos, con velo no coronariano fijo, lo que producía una insuficiencia aórtica severa y estenosis moderada (V_{max} 3,2 m/s, gradiente media 42 mmHg, área valvular 1,2 cm²). La válvula mitral presentaba una insuficiencia moderada secundaria a "tenting" del aparato subvalvular. Su creatinina plasmática era 1,6 mg/dL, el hematocrito 31% y NT-pro-BNP 12.282 ng/ml. La coronariografía mostró puentes permeables (Arteria mamaria izquierda a la ADA (LIMA-DA), puente venoso en Y a la arteria circumfleja (PAC-Cx en Y) y puente venoso a coronaria derecha (PAC CD), con enfermedad de sus tres vasos nativos. Una aortografía confirmó el hallazgo de insuficiencia aórtica severa (Figura 1).

El paciente fue manejado inicialmente con terapia farmacológica. Sin embargo, pocas semanas luego de su alta nuevamente presentó síntomas progresivos de insuficiencia cardíaca, recayendo en capacidad funcional IV, con marcado

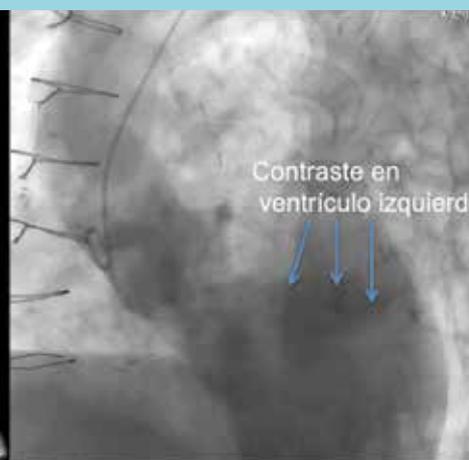
edema periférico. En ese contexto se evaluó para eventual implante percutáneo de prótesis aórtica (TAVR). Se realizó un AngioTAC (Figura 2) que mostró el aneurisma de aorta abdominal, con endoprótesis permeable, sin endoleak, junto a marcada tortuosidad de aorta abdominal y ateromatosis mixta severa de arterias ilíacas externas y femorales.

Figura 2. AngioTAC de aorta e ilíacas.



Se observa marcada tortuosidad de la aorta abdominal, con endoprótesis que se extiende hacia ambas ilíacas, representando una anatomía hostil para el avance de los dispositivos.

Figura 1. Insuficiencia aórtica severa.



Se observa un jet de insuficiencia aórtica severa en el ecocardiograma y en la aortografía, donde la cavidad ventricular se llena de contraste con la misma intensidad que la aorta (grado IV/IV). Nótese la escasa calcificación que se observa en raíz aórtica.



Las mediciones del anillo valvular aórtico fueron: Diámetro 27x24mm, Perímetro 83mm, Área 540 mm² y Diámetro derivado de perímetro 26,4mm.

Adicionalmente, se calculó un EuroSCORE II de 42,33% y STS Score de 17,17%. El paciente fue evaluado en forma multidisciplinaria por nuestro "Heart Team" y se concluyó que su riesgo era prohibitivo para realizar cirugía convencional, dado que sumado al riesgo estimado por los scores tradicionales presentaba un alto índice de fragilidad. El equipo identificó además que este paciente presentaba una serie de condiciones que podían aumentar el riesgo del implante percutáneo y que requerían especial atención:

1. Presencia de insuficiencia como enfermedad predominante de su válvula aórtica, lo cual aumenta el riesgo de mal posicionamiento.
2. Severa tortuosidad y enfermedad del complejo aorto-ilíaco, con endoprótesis en aorta abdominal, descartando el acceso transfemoral.
3. Hipertensión pulmonar severa, con disfunción de ventrículo derecho, lo cual puede determinar shock irreversible luego del implante de la prótesis.
4. Disfunción ventricular izquierda, con sobrecarga de volumen. Dado que su patología predominante era la insuficiencia, se estimó posible que la recuperación inmediata post implante que se observa habitualmente en las estenosis, no ocurriera en este caso, complicando su evolución precoz.

Otros accesos posibles, como trans-aórtico o subclavio izquierdo, fueron descartados por la presencia de puentes venosos y puente mamario, respectivamente, que potencialmente podrían dañarse con la inserción del introductor. El acceso subclavio derecho fue desechado por la presencia de un ángulo desfavorable para el implante de la prótesis en la llegada del tronco braquiocéfálico. Considerando todos estos aspectos, se decidió realizar el implante de una prótesis Edwards-Sapien #29 por vía trans-apical, con el apoyo de oxigenador de membrana extracorpóreo (ECMO) arterio-venoso durante el implante.

Implante trans-apical de prótesis aórtica.

El procedimiento fue realizado en sala híbrida con la participación de un equipo multidisciplinario compuesto por cardiólogos intervencionales, cirujano cardíaco, anestesista cardiovascular, ecocardiografista y perfusionista, junto al equipo de enfermería y técnicos del laboratorio. El paciente fue posicionado en decúbito supino. Luego de

inducida la anestesia general endotraqueal, se colocó una línea arterial radial derecha, una sonda marcapaso transitoria introducida por vía yugular izquierda y un catéter de Swan-Ganz introducido a través de la vena yugular derecha. Con técnica quirúrgica se accedieron la arteria y vena femoral izquierda para introducir las cánulas de circulación extracorpórea (14F arterial, 20F venoso) (Figura 3). Desde este momento, el procedimiento fue asistido

Figura 3.



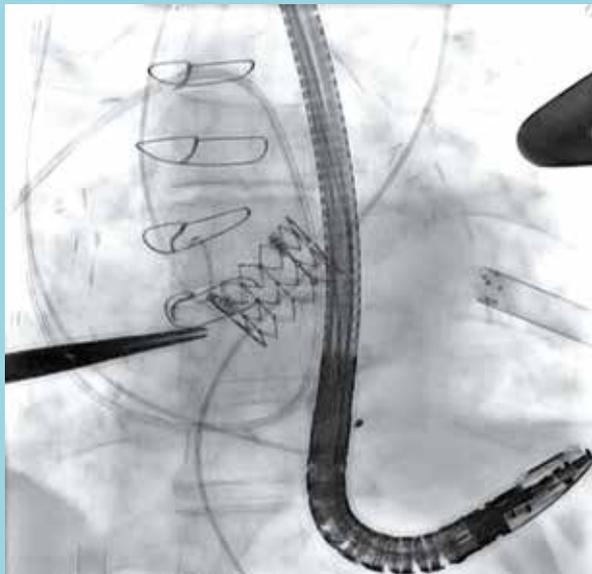
Canulación femoral izquierda arterial y venosa para ECMO.

con soporte parcial por ECMO. Por medio de un acceso arterial femoral derecho 6F se posicionó un catéter pig-tail en la raíz aórtica. Luego, se efectuó una toracotomía anterior izquierda de aproximadamente 10 centímetros a nivel del 5° espacio intercostal el que fue definido previamente de acuerdo al angioTAC de tórax. Abierto el saco pericárdico y liberada la zona anteroapical del corazón, se procedió a colocar 2 puntos de Prolene 2-0 en U perpendiculares entre sí a aproximadamente 2 a 3 centímetros del ápex del corazón y del surco interventricular, para efectuar la punción del ventrículo izquierdo. El sitio de punción fue ratificado bajo visión ecocardiográfica, deprimiendo digitalmente la pared del ventrículo izquierdo. Se avanzó una guía 0,035" de forma anterógrada a través de la válvula aórtica, posicionándola hasta la aorta



descendente. Esta guía fue intercambiada por una guía Amplatz® Extra Stiff, sobre la cual se avanzó el introductor ASCENDRA+®, posicionándolo 4 cm en la cavidad ventricular izquierda. A través de éste se avanzó una prótesis aórtica Edwards-Sapien de 29mm, que se posicionó en el anillo aórtico con ayuda fluoroscópica y ecocardiográfica. Dada la escasa calcificación identificable en fluoroscopia, el apoyo del eco transesofágico resultó fundamental para el posicionamiento de la prótesis. En ese momento se pasó a soporte completo con ECMO y realizó estimulación rápida con marcapasos, la cual pudo ser mantenida por alrededor de 45 segundos gracias al soporte hemodinámico, desplegando la prótesis una vez seguros de su posición correcta (Figura 4).

Figura 4. Prótesis Edwards-Sapien #29 en posición aórtica.



La evaluación post-implante angiográfica y ecocardiográfica no evidenció regurgitación luego del implante.

Tanto la evaluación ecocardiográfica como la aortografía mostraron una excelente posición de la prótesis, sin evidencias de leak paravalvular relevante y con gradientes adecuados. Con este resultado, se procedió a cerrar el acceso apical.

El soporte con ECMO se mantuvo por algunos minutos luego del implante, reduciéndose progresivamente y finalmente suspendiéndose antes de salir de pabellón, lo cual permitió su decanulación inmediata.

El paciente fue derivado a la unidad de recuperación car-

diovascular, siendo extubado el mismo día. Su mejoría fue progresiva, lo que permitió el alta 10 días después del procedimiento.

Luego de 8 meses desde la intervención, el paciente se ha mantenido en buenas condiciones generales, en CF II, y no ha requerido hospitalizaciones ni nuevas intervenciones. Su función renal presentó una mejoría significativa, estabilizándose en valores de clearance de creatinina de 40 ml/min.

Discusión

TAVR se ha transformado en la técnica de elección para pacientes con estenosis aórtica severa calcificada en quienes se estima que su riesgo quirúrgico es muy alto o prohibitivo para cirugía convencional, especialmente cuando el TAVR se puede realizar por vía transfemoral¹. En el caso que presentamos, sin embargo, la patología predominante era insuficiencia aórtica, para lo cual esta tecnología no fue específicamente diseñada. Adicionalmente, la condición del paciente era crítica, en falla cardíaca, con compromiso severo de sus cavidades derechas e hipertensión pulmonar.

Publicaciones previas han sugerido algunas condiciones donde el uso profiláctico de ECMO puede ser de utilidad²:

- Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización y estabilización pre-TAVR.
- Disfunción moderada a severa de ventrículo derecho y/o severa de ventrículo izquierdo.
- Parámetros hemodinámicos alterados, que incluyen PVC > 20mmHg, PAPm. >40 mmHg, índice cardíaco <2 l/min/m² sin mejoría con inótrpos.
- Inestabilidad hemodinámica durante una balón plastia aórtica realizada previamente.

De éstas, nuestro paciente presentaba al menos tres, sumado a que su patología predominante correspondía a insuficiencia aórtica, con escasa calcificación del anillo, lo cual podía hacer el implante de la prótesis difícil, con posibilidad de mal-posicionamiento³.

Seco y cols² publicaron la experiencia de 11 pacientes en los cuales se realizó TAVR con apoyo de ECMO: 8 fueron conectados de forma profiláctica y 3 como rescate ante complicaciones del procedimiento. Es importante que aquellos pacientes conectados de forma profiláctica presentaron 0% de mortalidad al mes, a pesar de un alto riesgo pre-intervención, documentado por un Euroscore I (Log) de 49±24. Dos pacientes presentaron fibrila-



ción ventricular, mal-posicionamiento de prótesis en 1, sangrado con riesgo vital en 1 y complicación vascular mayor en 1. Drews y cols⁴ reportaron el uso de circulación extracorpórea femoro-femoral durante TAVR en 43 pacientes. Las principales razones para usarlo fueron 1) hipertensión pulmonar combinada con crecimiento o disfunción de cavidades derechas o disfunción severa de ventrículo izquierdo en 20 pacientes, para prevenir la inestabilidad hemodinámica durante el implante de la válvula o en caso de arritmias ventriculares; 2) para descargar las presiones ventriculares y promover la recuperación cardíaca en pacientes con shock cardiogénico, en 23 casos. Es interesante que en aquellos pacientes con la primera indicación (similar a la usada en nuestro caso), la supervivencia a 30 días y a 1 año fue de 100% y 86%, respectivamente, en cambio en aquellos con shock car-

diogénico el pronóstico fue mucho peor.

El presente caso demuestra como el uso de soporte hemodinámico veno-arterial puede ser de utilidad para pacientes de alto riesgo, en particular en aquellos con hipertensión pulmonar y disfunción de ventrículo derecho o en quienes no se espera una recuperación inmediata luego del implante. En nuestra institución, TAVR es realizada por un equipo multidisciplinario, que incluye la colaboración estrecha entre cardiólogos intervencionales, cirujanos cardíacos, ecocardiografistas y anestesiólogos cardiovasculares, tanto en la planificación como en la ejecución de los procedimientos. Esta organización nos parece importante para poder concretar de forma segura y eficiente procedimientos complejos que puedan beneficiar a nuestros pacientes.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- 1- GÉNÉREUX P, HEAD SJ, WOOD DA, KODALI SK, WILLIAMS MR, PARADIS JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2388-98.
- 2- SECO M, FORREST P, JACKSON SA, MARTÍNEZ G, ANDVIK S, BANNON PG, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for very high-risk transcatheter aortic valve implantation. *Heart Lung Circ*. 2014; 23: 957-62.
- 3- ROY DA, SCHAEFER U, GUETTA V, HILDICK-SMITH D, MÖLLMANN H, DUMONTEIL N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1577-84.
- 4- DREWS T, PASIC M, BUZ S, DREYSSE S, KLEIN C, KUKUCKA M, et al. Elective use of femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47: 24-30.



Arteritis de Takayasu con estenosis severa de ramas pulmonares principales

Pablo Flores¹, Nicolás González², Carlos Astudillo³.

1. Médico internista, Unidad de paciente crítico del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

2. Residente de Medicina interna de la Universidad de Valparaíso, Servicio de Medicina interna del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

3. Cardiólogo, Servicio de Cardiología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

**Declaramos no tener conflictos de interés.*

Recibido el 10 de enero 2017 / Aceptado el 7 de abril 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 46-52

Takayasu's arteritis with severe stenosis of main pulmonary artery branches

A 40-year-old woman consulted for progressive dyspnea. Physical examination revealed systolic murmurs in the upper thoracic area and asymmetric pulses in the upper extremities. Echocardiography revealed

a 117-mmHg systolic gradient across the tricuspid valve and CT angiography revealed severe stenosis of pulmonary artery branches. A discussion of the disease is included.

Correspondencia:

Dr. Pablo Flores Fernández

Dirección: San Ignacio N° 725, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

Cel.: 56-322364000, 56-942889594

pablo.flofer@gmail.com



Introducción:

La Arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica de etiología desconocida que afecta preferentemente grandes vasos, principalmente la aorta y sus ramas¹. Tiene distribución mundial, pero presenta mayor prevalencia en asiáticos². La incidencia estimada en Estados Unidos y Europa es de 2-3 casos por millón de habitantes³, pero es desconocida en Chile.

Las lesiones vasculares iniciales en la Arteritis de Takayasu frecuentemente ocurren en la porción proximal o media de la arteria subclavia izquierda y a medida que progresa la enfermedad puede comprometer la arteria carótida común izquierda, arterias vertebrales, tronco braquiocefálico, porción proximal y media de arteria subclavia derecha, arteria carótida común derecha y aorta. También puede afectar la arteria pulmonar y sus ramas en el 50% de los casos, siendo poco frecuente la arteritis pulmonar aislada⁴. En cerca del 10% de los pacientes hay aneurismas en localizaciones variables⁵.

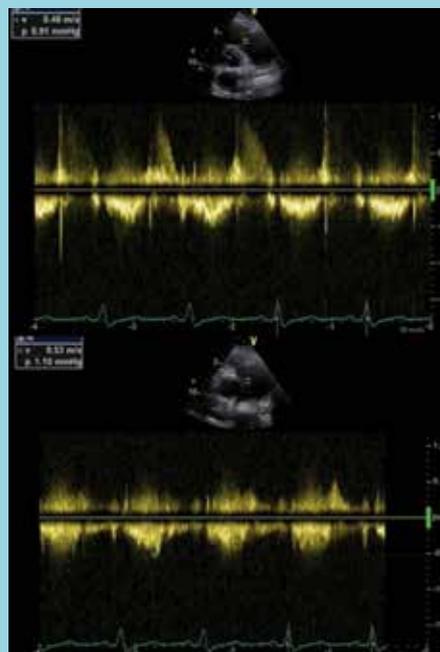
El compromiso de arteria pulmonar y sus ramas puede dar variada sintomatología, que raramente es la manifestación inicial o principal del cuadro clínico, implica un peor pronóstico de la enfermedad, adicionando importante morbimortalidad y su enfrentamiento representa un reto terapéutico.

A continuación, se presenta un caso clínico de un paciente con diagnóstico de Arteritis de Takayasu con compromiso severo de la arteria pulmonar y sus ramas principales. La sospecha diagnóstica se realizó mediante ecocardiografía transtorácica y posteriormente fue apoyado por tomografía computada. Se ilustra la importancia de la evaluación ecográfica de la válvula y arteria pulmonar, y se muestran cortes tomográficos axiales y sagitales evidenciando el extenso compromiso aórtico, de troncos supra aórticos y de las ramas principales de la arteria pulmonar. Además, se comentan las opciones terapéuticas intervencionistas disponibles para esta enfermedad.

Caso clínico:

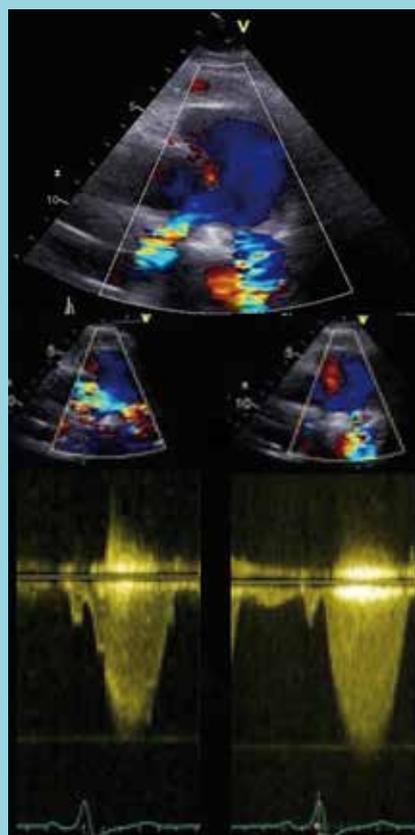
Mujer de 40 años con antecedente de hipotiroidismo primario y usuaria de marcapasos bicameral DDD por bloqueo auriculoventricular de alto grado de reciente aparición. Acudió a consulta por cuadro de 6 meses de disnea progresiva hasta hacerse de moderados esfuerzos, asociado a baja de peso y astenia, sin otros síntomas agregados. Al examen físico destacó la presencia de un soplo proto-mesodiastólico en foco aórtico, pulsos periféricos asimétricos, siendo de menor amplitud en extremidad superior izquierda y extremidades inferiores, con

Figura 1.



Arriba: Doppler pulsado a nivel de válvula pulmonar sin gradiente significativa. Abajo: Doppler pulsado a nivel de tronco de arteria pulmonar sin gradiente significativa.

Figura 2.



Arriba: Doppler color a nivel de ramas pulmonares principales evidenciando flujo turbulento. Abajo: Doppler pulsado a nivel de ramas pulmonares derecha e izquierda donde se obtiene un gradiente de 108 y 88 mmHg respectivamente.



Figura 3.

Corte axial de tomografía computada de tórax que evidencia estenosis de rama pulmonar izquierda (Arriba) y derecha (Abajo). Además, se observa el significativo engrosamiento parietal de aorta ascendente y descendente.

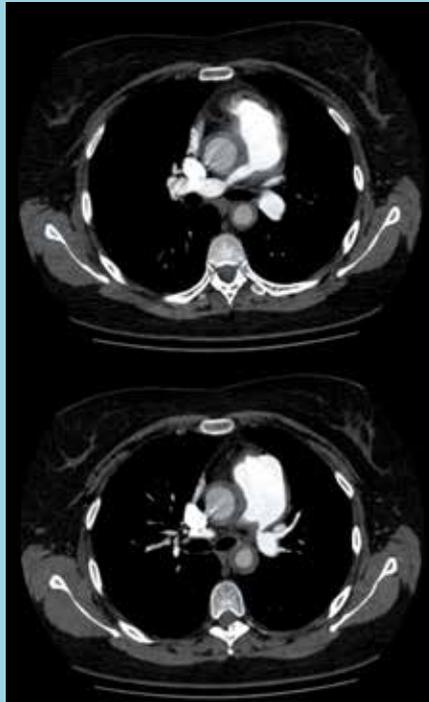
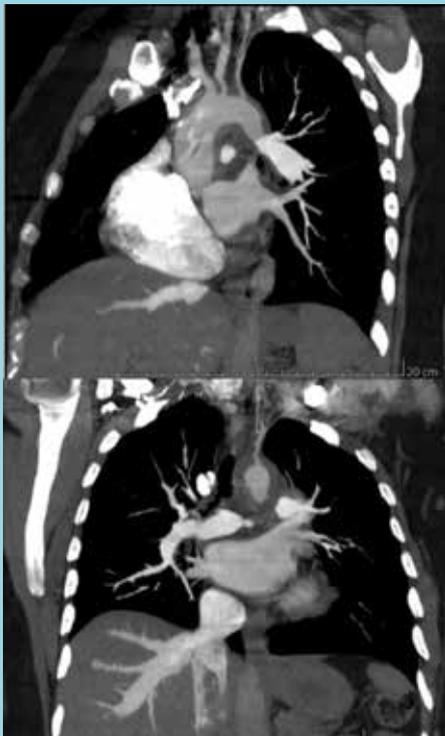


Figura 5.



Reconstrucción tomográfica 3D de arteria pulmonar. Se observa el severo grado de estenosis que presentan sus ramas principales.

Figura 4.



Corte sagital y coronal de tomografía computada de tórax que evidencia estenosis de troncos supra aórticos. Destaca el severo compromiso del calibre de la arteria subclavia izquierda.

una diferencia significativa (>10%) de presión arterial entre extremidades superiores. No había signos de congestión pulmonar, las yugulares no se encontraban distendidas, no había hepatomegalia ni edema periférico. Sumado a lo anterior se pesquisó soplo sistólico dorsal a la búsqueda dirigida. El laboratorio general evidenció anemia normocítica normocrómica, elevación de reactivantes de fase aguda con PCR 26 mg/dL y VHS 68 mm/hr e hipoalbuminemia. Un ECG mostró ritmo de marcapasos con estimulación auricular y ventricular, sin signos de sobrecarga ventricular derecha. El ecocardiograma transtorácico mostró fracción de eyección de 57%, cavidades cardíacas de tamaño normal, e hipertrofia del ventrículo derecho con TAPSE de 22 mm. Había regurgitación aórtica moderada y el doppler continuo a nivel tricuspídeo demostró gradiente de 117 mmHg. Mediante doppler pulsado se demostró que la válvula pulmonar y tronco de la arteria pulmonar no presentaban gradiente significativa, pero que existía una estenosis severa a nivel de ambas ramas pulmonares principales, con una gradiente de 88 mmHg para la rama derecha y 108 mmHg para la rama izquierda. El ecocardiograma transesofágico confirmó los hallazgos descritos y mostró una reducción del diámetro de la aorta descendente luego del nacimiento de la arteria subclavia izquierda, con una gradiente estimada de 56 mmHg. Con los hallazgos anteriores se solicitó una tomografía de tórax que mostró tronco de arteria pulmonar dilatado, con estenosis severa de las ramas pulmonares principales y, además, evidencia estrechamiento luminal y engrosamiento parietal de aorta ascendente, cayado y espe-



cialmente de aorta descendente con un grosor parietal de 7 mm, que explica el gradiente de aorta descendente encontrado en el ecocardiograma. También se aprecia estenosis significativa de ramas supra aórticas, especialmente de arteria subclavia izquierda que es filiforme. Un estudio complementario permitió descartar otras etiologías inmunológicas e infecciosas. El VDR fue no reactivo y las pruebas treponémicas (MHA-TP) negativas. Se formuló el diagnóstico de Arteritis de Takayasu con estenosis severa de ramas pulmonares principales, y se inició prednisona a dosis de 1mg/kg/día con buena respuesta clínica inicial, mejoría de capacidad funcional y disnea. El ecocardiograma transtorácico de control no mostró variación. Se mantiene en seguimiento clínico periódico y se están evaluando las posibilidades de terapia intervencionista endovascular dado su compromiso severo de arteria pulmonar.

Discusión:

La Arteritis de Takayasu corresponde a una enfermedad poco frecuente y grave que connota un pronóstico desfavorable para nuestro paciente y su familia. Se sabe que la supervivencia de pacientes con la enfermedad alcanza el 83,1% a 5 años de efectuado el diagnóstico, pero no hay datos sobre la calidad de vida asociada². Es esperable que el compromiso de arteria pulmonar agregue morbimortalidad adicional a la conocida.

En el 80-90% de los casos de Arteritis de Takayasu se trata de mujeres jóvenes con una edad de inicio entre los 10-40 años^{3, 6}. El compromiso de arteria pulmonar es más frecuente en menores de 30 años y raza asiática⁷. Con mayor frecuencia se ha reportado la afectación de la arteria pulmonar del lóbulo superior derecho⁸. Las lesiones patológicas en las arterias pulmonares se parecen a las observadas en las arterias sistémicas e incluyen inflamación, lesiones granulomatosas en las capas elástica, media y adventicia, a menudo acompañadas por formación de trombos y dilatación vascular⁹.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la Arteritis de Takayasu son síntomas inespecíficos como fatiga, baja de peso y fiebre, que son más comunes en las fases tempranas de la enfermedad. Puede haber mialgias y artralgias en la mitad de los casos¹⁰. A medida que progresa la enfermedad aparecen síntomas y signos relacionados con la oclusión e insuficiencia vascular de los territorios afectados, como frialdad de extremidades, pulsos periféricos débiles, claudicación de brazos y extremidades inferiores, discrepancia en la presión arterial de extremidades, soplos vasculares como carotideo y subclavio,

angor pectoris, síncope y síntomas neurológicos¹¹. En cerca de la mitad de los casos se desarrolla hipertensión arterial por estenosis de arterias renales y disminución de la elasticidad de la aorta y sus ramas¹⁰. En casos avanzados puede encontrarse úlceras cutáneas isquémicas y gangrena producto de la oclusión vascular crónica^{12, 13, 14}. Los síntomas relacionados con el compromiso de la arteria pulmonar son poco frecuentes e incluyen dolor torácico, disnea, hemoptisis e hipertensión pulmonar. Hay muy pocos casos reportados de infartos pulmonares asociados⁹. Un estudio encontró arteritis pulmonar en 11 de 22 pacientes con arteritis de Takayasu, todos ellos se encontraban asintomáticos, pero la mayoría tenía alteraciones en el ECG y estudios de imágenes¹⁵.

No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico. Actualmente la biopsia endovascular de un área estenótica ofrece la confirmación histológica, pero ésta no está ampliamente disponible y no se encuentra exenta de complicaciones¹⁶. Es por esto que el diagnóstico precisa de una excelente sospecha clínica y del apoyo imagenológico mediante tomografía computada, resonancia o angiografía que da muestra del estrechamiento del lumen arterial y engrosamiento de la pared vascular¹⁷. Ishikawa plantea que se puede aceptar el diagnóstico cuando se cumple el criterio obligado (Inicio de la enfermedad antes de los 40 años), más 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor con 2 menores, o 4 criterios menores (Tabla 1)². Creemos que este último modo de diagnóstico, sumado al descarte de otras causas, es asertivo y conveniente, por lo que sugerimos su uso en la práctica clínica, permitiendo un tratamiento precoz, que puede retrasar la evolución natural de la enfermedad.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Arteritis de Takayasu según Ishikawa.

Condición obligatoria: inicio de los síntomas antes de los 40 años.

Criterios mayores:

Compromiso de la porción media de la arteria subclavia izquierda.

Compromiso de la porción media de la arteria subclavia derecha.

Criterios menores:

Hipertensión arterial.

VHS elevada.

Insuficiencia o anuloectasia aórtica.

Compromiso de la arteria pulmonar.

Compromiso de la carótida común izquierda en su porción media.

Compromiso de la porción distal del tronco braquiocéfálico.

Sensibilidad carotídea.

Compromiso variable de aorta torácica.

Compromiso variable de aorta abdominal.



Si bien existe un tratamiento farmacológico descrito, principalmente basado en corticoides sistémicos, inmunosupresores y el propio de la insuficiencia cardíaca, éste logra la remisión de la enfermedad sólo en alrededor del 60% de los casos¹⁸. En la actualidad, existen opciones de terapias endovasculares que se pueden ofrecer durante la etapa de remisión a pacientes con enfermedad oclusiva severa con claudicación severa de extremidades, estenosis renal y síntomas neurológicos derivados de insuficiencia cerebrovascular, aunque este tratamiento sigue siendo controvertido en la literatura¹⁹. La terapia endovascular es una opción válida sólo para un grupo muy seleccionado de pacientes, puesto que la mayoría presentan lesiones vasculares fibróticas y calcificadas que abarcan largos segmentos, que son difíciles de abordar y más propensas a complicaciones¹⁸. Dentro de los procedimientos endovasculares recientemente reportados se encuentran el uso de angioplastia con balón, con stents liberadores de drogas²⁰, con stents cubiertos y stent grafts²¹. En pequeños estudios se demuestra que las terapias endovasculares con stents podrían ser algo mejor que los procedimientos endovasculares tradicionales sin stents²².

Respecto a la terapia endovascular en la arteria pulmonar en pacientes con enfermedad de Takayasu, existe poca evidencia disponible y su seguridad no está establecida. Sin embargo, hay estudios que muestran beneficio con angioplastia pulmonar transluminal percutánea y angioplastia pulmonar (AFTP) con y sin la implantación de

stent^{23, 24, 25, 26}. Existe controversia acerca del mayor beneficio de una modalidad respecto a la otra. Es posible que la eficacia terapéutica de la angioplastia en esta patología este dado más por ablación de trombos intraluminales que por la propia dilatación²⁷. Un estudio prospectivo que incluye a 14 pacientes con arteritis de Takayasu con compromiso de arteria pulmonar muestra beneficios posterior a AFTP, reportando mejoría en clase funcional, aumento de la distancia de prueba de caminata de 6 minutos, mejoría en la saturación de oxígeno y disminución de presión media de arteria pulmonar con una tasa de complicaciones baja, 3 pacientes sufrieron isquemia pulmonar por reperfusión, falleciendo uno de ellos por esa causa²⁸. Otro estudio retrospectivo que incluyó 6 pacientes con arteritis de Takayasu con compromiso de arteria pulmonar sometidos a AFTP muestra mejoría de clase funcional y reducción de niveles de NT-proBNP posterior al procedimiento²⁹. Se describe que el riesgo de sangrado extravascular postprocedimiento puede llegar hasta el 25.5%²⁷.

En resumen, la terapia endovascular en pacientes con arteritis de Takayasu se encuentra en desarrollo actualmente, y puede ser una opción a considerar en pacientes con síntomas severos y compromiso estenótico severo de ramas arteriales, sin embargo, es importante destacar que son necesarios estudios adicionales para establecer adecuadamente el beneficio y eficacia de ésta intervención en este grupo de pacientes.



Referencias

1. HATA A, NODA M, MORIWAKI R, NUMANO F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54:S155.
2. ISHIKAWA K. Natural history and classification of occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978; 57:27.
3. AREND W, MICHEL B, BLOCH D, HUNDELER G, CALABRESE L, EDWORTHY S, ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129.
4. ARÉVALO E, SÉNIOR J. Hipertensión pulmonar severa asociada a enfermedad de Takayasu. *Iatreia* 2014; 27: 4
5. VALDÉS F, CARVAJAL S, MORALES B, GONZALEZ S, MERINO G, KRAMER S, ET AL. Aortitis de Takayasu y Aneurisma Torácico Complicado por Ruptura. *Rev. Chil. de Cardiología*. 1989; 8: 41-49.
6. DABAGUE J, REYES PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996; 54:S103.
7. KERR G, HALLAHAN C, GIORDANO J, LEAVITT R, FAUCI A, ROTTEM M, ET AL. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-29.
8. HOTCHI M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 11-7.
9. NARITA J, ITO S, TERADA M, SAITOH Y, IGARASHI K, NAKANO M, ET AL. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis with lung infarction and pulmonary aspergillosis. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 260-4.
10. MASON J. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 406-15.
11. SERRA R, BUTRICO L, FUGETTO F, CHIBIREVA M, MALVA A, DE CARIDI G, ET AL. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg*. 2016; 35: 210-25.
12. NAKABAYASHI K, KURATA N, NANGI N, MIYAKE H, NAGASAWA T. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996; 54: S177.
13. RODRÍGUEZ-PLA A, DE MIGUEL G, LÓPEZ-CONTRE-RAS J, DE LLOBET J, LLAUGER J, DÍAZ C. Bilateral blindness in Takayasu's disease. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:394.
14. KERR G, HALLAHAN C, GIORDANO J, LEAVITT R, FAUCI A, ROTTEM M, ET AL. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919.
15. LUPI E, SANCHEZ G, HORWITZ S, GUTIERREZ E. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest* 1975; 67: 69-74.
16. ISHIKAWA K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 964-972.
17. KEENAN N, MASON J, MACEIRA A, ASSOMULL R, O'HANLON R, CHAN C, ET AL. Integrated cardiac and vascular assessment in Takayasu arteritis by cardiovascular magnetic resonance. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3501.
18. WALLER R, AHMED A, PATEL I, LUQMANI R. Update on the classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 3-17.
19. JOSEPH G, GEORGE P, PATI P, CHANDY S. Feasibility of angioplasty and stenting for abdominal aortic lesions adjacent to previously stented visceral artery lesions in patients with Takayasu arteritis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007; 30: 293-6.
20. KAZIBUDZKI M, TEKIELI L, TRYSTUŁA M, PALUSZEK P, MOCZULSKI Z, PIENIAŻEK P. New endovascular techniques for treatment of life-threatening Takayasu arteritis. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016; 12: 171-174.
21. QURESHI M, MARTIN Z, GREENBERG R. Endovascular management of patients with Takayasu arteritis: stents versus stent grafts. *Semin Vasc Surg*. 2011; 24: 44-52.
22. MAVROGENI S, DIMITROULAS T, CHATZIOANNOU S, KITAS G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 401-12.
23. YAMAZAKI I, ICHIKAWA Y, ISHII M, HAMADA T, KAJIWARA H. SURGICAL. Case of isolated pulmonary Takaya-



- su's arteritis. *Circ J* 2005; 69: 500-2.
24. SHIKATA H, SAKAMOTO S, UEDA Y, TSUCHISHIMA S, MATSUBARA T, NISHIZAWA H, ET AL. Reconstruction of bilateral branch pulmonary artery stenosis caused by Takayasu's aortitis. *Circ J* 2004; 68: 791-4.
25. NAKAJIMA N, MASUDA M, IMAMAKI M, ISHIDA A, TANABE N, KURIYAMA T. A case of pulmonary artery bypass surgery for a patient with isolated Takayasu pulmonary arteritis and a review of the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 267-71.
26. KASHIMA K, KAWASAKI D, YOTSUMOTO G, HATAKE S, YAMASHITA E, NAGAYOSHI S, ET AL. Rapid progression of aortic regurgitation with thoracic aortic aneurysm due to Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis. *Intern Med* 2010; 49: 1007-11.
27. ROTHMAN A, LEVY D, SKLANSKY M, GROSSFELD P, AUGER W, AJAMI G, ET AL. Balloon angioplasty and stenting of multiple intralobar pulmonary arterial stenoses in adult patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 252-60.
28. KREUTZER J, LANDZBERG M, PREMINGER T, MANDELL V, TREVES S, REID L, ET AL. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation* 1996; 93: 1417-23.
29. WANG X, DANG A, CHEN B, LV N, LIU Q. Takayasu arteritis associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2015; 42: 495-503.



Taquicardia de complejo ancho en paciente con fibrilación auricular permanente

René Asenjo

Unidad de Arritmias, Dpto. Cardiovascular Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Alemana de Santiago.

Recibido el 28 de febrero 2017 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 53-56

Un hombre de 80 años con historia de diabetes mellitus e infarto antiguo del miocardio es ingresado con insuficiencia cardíaca y neumopatía aguda. Presentaba Fibrilación auricular y no recibía antiarrítmicos. Después

de administración de broncodilatadores desarrolló una taquicardia a complejo ancho. Se presentan los trazados electrocardiográficos y se discute el mecanismo de la arritmia

Correspondencia:
Dr. René Asenjo
rene.asenjog@gmail.com



Wide QRS tachycardia in a patient with persistent Atrial Fibrillation

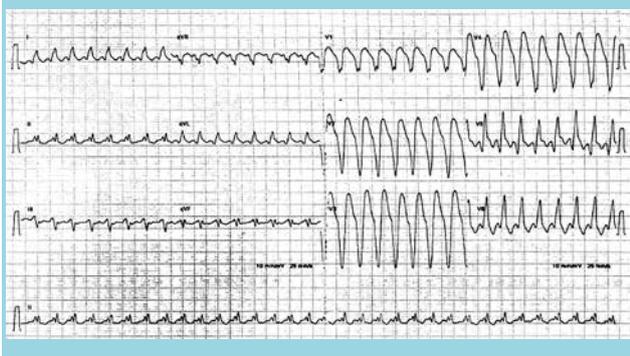
An 80 year old man, with a history of diabetes mellitus and remote myocardial infarction is admitted with heart failure and pneumonia. He was in atrial fibrillation and was not on anti arrhythmic drugs. After receiving broncodilators he developed a wide QRS tachycardia. ECG tracings are presented and the mechanism of this tachycardia is discussed.



Cuadro clínico

Hombre de 80 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, EPOC, fibrilación auricular (FA) permanente de larga data, y de infarto anteroseptal (AS) en 2004. Ingresa a Unidad de Intermedio Coronario por neumopatía aguda, en insuficiencia cardíaca (IC) y descompensación respiratoria. No usa drogas antiarrítmicas (DAA). El ECG mostraba FA con FC de 105/min y QS en V1-V3. El ecocardiograma mostró dilatación ventricular derecha con buena función sistólica y secuela de infarto de ventrículo izquierdo (VI) con FE de 35%. Estabilizado de la IC, luego de nebulización con broncodilatadores presenta palpitaciones rápidas y apremio respiratorio con PA estable y en monitor hay taquicardia de 200/min convirtiendo espontáneamente a la FA que basalmente tenía. Se tomó ECG (figura 1).

Figura 1.



Discusión

Cuando se observa una arritmia debe tomarse siempre un ECG completo, toda vez que las condiciones del paciente lo permitan, ya que del análisis de este depende el diagnóstico y pronóstico del paciente. El ECG de este enfermo muestra una taquicardia regular de complejo ancho con frecuencia de 200/min. Para el análisis de este caso haremos algunas consideraciones clínicas y el análisis del ECG. Las tres causales de una taquicardia con estas características son: taquicardia ventricular (TV), taquicardia supraventricular conducida con aberrancia, y taquicardia antidrómica por un síndrome de WPW. Como el paciente está en FA no consideraremos una TPSV ni taquicardia antidrómica.

1.- Consideraciones clínicas.

Si el paciente está en condiciones de entregarnos algunos antecedentes clínicos, o contamos con ECG previos, estos son de gran relevancia en la orientación diagnóstica:

En un paciente con antecedentes de infarto, una taquicardia regular de complejo ancho debiera ser siempre considera-

da como TV. Esta es la causa de una taquicardia regular de complejo ancho en más del 90% de los pacientes coronarios, así como en todas las patologías que comprometen la estructura y función ventricular. La existencia de una cicatriz o daño miocárdico es el sustrato arritmogénico que favorece el inicio y perpetuación de una TV.

El otro aspecto a considerar es por qué un paciente que tiene una FA permanente presenta una taquicardia regular de complejo ancho. La alta frecuencia ventricular favorece la conducción con aberrancia. Con frecuencias muy altas los ciclos tienden a “regularizarse”, pero esto ocurre por momentos muy breves y se mantiene la característica de esta arritmia que es ser irregularmente irregular. Por lo tanto, conducción aberrante durante FA rápida no es una opción diagnóstica en este caso.

Las 2 opciones posibles son una TV o un flutter auricular 2x1 o 1x1.

¿Por qué podría plantearse un flutter si el paciente está en FA? Es relativamente frecuente que en los pacientes con FA paroxística se observen períodos con ondas típicas de FA que por momentos se organizan y pasan a flutter. Siendo esta una arritmia por una macro reentrada, tiende a perpetuarse como tal conduciendo con alta frecuencia ventricular, al menos en los momentos iniciales. Sin embargo, esto no debiera ocurrir en una FA de larga duración, y menos si luego de convertir sigue en FA. Por lo tanto, esa posibilidad no es planteable y sólo nos queda la opción de TV.

2.- Análisis del ECG durante taquicardia

Este análisis permite diferenciar una TV de una taquicardia supraventricular (TSV) con aberrancia en alrededor del 95% de los casos. El uso de DAA que enlentecen la conducción ventricular dificultan el diagnóstico por ECG de una taquicardia de complejo ancho.

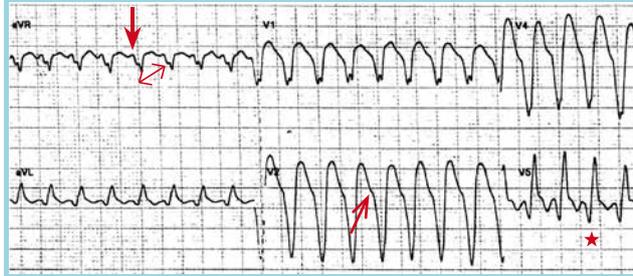
El trazado muestra una taquicardia regular de complejo ancho de 200/min, eje normal y morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI). Aunque el uso de varios algoritmos permiten diferenciar un origen ventricular de uno SV, me parece que el de mayor utilidad, por su baja complejidad, rapidez de ejecución, y alta sensibilidad y especificidad, es el de Brugada¹.

Este algoritmo se basa en el análisis de las derivaciones precordiales y cuando los criterios definidos no se cumplen, por descarte se concluye que se trata de una TSV.

El primer paso es buscar complejos RS en al menos una precordial. En nuestro caso no los hay, por lo que debemos concluir que esta arritmia corresponde a una TV. En caso de tener dudas respecto a la definición del patrón anterior



Figura 2.



seguimos los otros pasos del algoritmo. El paso 2 es la medición del intervalo RS; como no se observan complejos con esta morfología seguimos al paso 3, que es buscar disociación aurículo-ventricular (AV) la que, de existir, casi siempre es indicativa de TV. Para esto buscamos cambios morfológicos en ST-T que puedan corresponder a onda P, y que estos se repitan en varios ciclos con una frecuencia menor que la de los ciclos ventriculares. La disociación AV se observa en hasta un 40% de las TV y es más probable de encontrar en registros largos y en las derivaciones V1, DII, DIII y aVF. Como no se ve disociación AV vamos al paso 4 que consiste en analizar la morfología de los complejos ventriculares (en la figura 2 se amplificaron las derivaciones de interés). Conducción aberrante implica que la activación ventricular ocurre por el sistema de conducción normal, por lo tanto los complejos ventriculares tienen la morfología tí-

pica de BRI o derecha. En la TV, en cambio, la activación ocurre desde el miocardio ventricular, por lo que la morfología de los complejos QRS no es típica y son más anchos que en un bloqueo de rama. La excepción a esto son las TV idiopáticas del tracto de salida del VI o derecho y las taquicardias fasciculares, que pueden tener morfología parecida a una TSV conducida con aberrancia, y que corresponden a menos del 10% de todas las TV. En nuestro caso la morfología de BRI no es típica. La onda S tiene un descenso lento de V1 y V2, aproximadamente 80 ms (flecha fina), y hay onda q en V5 y V6 (estrella) lo que no corresponde a una activación ventricular normal. En una TSV con aberrancia y morfología de BRI hay un descenso rápido de la onda S (60ms o menos) y no debiera haber onda q.

El retardo inicial del complejo QRS indica que la activación es resultado de una activación inicial intramiocárdica directa. En TV con morfología de BRI este patrón tiene una alta sensibilidad y especificidad tanto en pacientes con infarto previo como en aquellos no coronarios.

Otro algoritmo muy útil, publicado más recientemente es el de Vereckei², que se basa solamente en el análisis de aVR. De acuerdo a este, observamos que en esta derivación hay una onda r inicial mayor de 40ms (flecha gruesa) y una muesca en la rama descendente de un QRS predominantemente negativo (doble flecha), indicativos de TV.

En suma, tanto la orientación clínicos como los más importantes criterios del ECG son concordantes con una TV.

Referencias

- 1.- BRUGADA P, BRUGADA J, MONT L, SMEETS J, ANDRIES EWI. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991; 83: 1649.
- 2.- VERECKEI A, DURAY G, SZE 'NA 'SI G, ALTEMOSE GT, MILLER JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; 5: 89-98.



Consentimiento informado en Medicina Práctica clínica e investigación biomédica

Rodrigo López, Patricio Vega.

*División de Anestesiología – Centro de Bioética
Facultad de Medicina P. Universidad Católica de Chile*

Recibido el 25 de enero 2017 / Aceptado el 7 de abril 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 57-66

El consentimiento informado es, en la actualidad, un proceso ineludible tanto de la práctica médica como de la investigación biomédica. No sólo responde a necesidades éticas, para hacer a la persona participe en el proceso terapéutico, sino que respeta prescripciones legales.

Sin embargo, existen numerosas dificultades prácticas al momento de llevar a cabo un adecuado proceso de

consentimiento informado. Las adecuadas habilidades de comunicación, así como un mejor entrenamiento en identificar información relevante y pacientes con alteraciones de la competencia, debiesen ser incorporadas en la formación de los médicos de manera más explícita; paralelamente, es necesaria más investigación respecto de los mejores métodos de entregar información a los pacientes y sujetos de investigación.



Informed consent for clinical practice and clinical research

The authors present and discuss relevant issues regarding the process and the document of informed consent. Requirements by laws in Chile are included. Special emphasis is placed on the significance of the informed

consent process for the education of patients, physicians and investigators. Some limitations in the administration of informed consent and possible solutions are presented.



Introducción

Actualmente es indudable que la práctica médica ha cambiado de un paradigma paternalista, en que el médico dictaminaba las conductas a implementar en aras del bienestar del paciente, a un modelo más participativo en que tanto el médico como el paciente deciden juntos lo que resulta más aconsejable en cada caso particular. Es por esto que el proceso del consentimiento informado, que busca garantizar que la participación de un sujeto en alguna intervención médica o investigación sea voluntaria, ha cobrado cada vez más relevancia.

El consentimiento informado se sustenta en el reconocimiento fundamental que los adultos competentes tienen derecho a aceptar o rechazar intervenciones destinadas al cuidado de la salud, en base a los valores y objetivos de vida de la persona¹.

Una de las principales fuentes de la deontología médica, el juramento hipocrático, no contiene mayores prescripciones referentes al consentimiento informado. En sus inicios el modelo de atención de la medicina era directivo, donde el médico dictaminaba lo mejor para el paciente, quien se limitaba a acatar y seguir las indicaciones. No es de extrañarse entonces que las primeras referencias al consentimiento informado, en la práctica clínica, no ocurrieran sino hasta el siglo XVIII en Inglaterra, cuando, producto de un mal resultado, un paciente entabló acciones civiles contra el médico. Éste, demostrando la existencia de un documento firmado en que el paciente reconoce los riesgos de la intervención propuesta, acepta la concreción de la misma^{2, 3, 4}.

En investigación biomédica, una de las primeras veces en que se recurre a un documento de consentimiento informado fue en los experimentos de Walter Reed sobre la causa de la fiebre amarilla; para ser incluido entre los participantes era necesario firmar un contrato que explicaba los riesgos y establecía la voluntariedad de participar^{5, 6}. Sin embargo, no fue hasta las atrocidades cometidas en los campos de concentración de la Segunda Guerra Mundial que se hace patente la necesidad de contar con regulaciones éticas para la investigación biomédica, teniendo como uno de sus principales requerimientos la voluntariedad de participar, expresada en un documento de consentimiento informado. La primera de dichas normativas es el código de Núremberg (1949), sus principios fueron actualizados y complementados en la Declaración de Helsinki (1964) y el Reporte Belmont (1978), y posteriormente adaptadas a condiciones propias de países en vías de desarrollo en las normas CIOMS (2002).

La práctica clínica y la investigación biomédica se carac-

terizan actualmente por una mayor complejidad, sumado a pacientes que solicitan mayor información. En este contexto el proceso de consentimiento informado, entendido como la autorización voluntaria de un paciente o participante en investigación, que comprende los riesgos de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o científicos a los que se someterá, debiese considerarse como una forma de educar y respetar la autonomía del paciente. Los médicos debemos reconocer la importancia del proceso de consentimiento informado y capacitarnos para su correcta administración, lo que nos permitirá contar con pacientes informados y con expectativas realistas de los riesgos y beneficios de los procedimientos a los que se someterán².

Algunas distinciones

Es necesario evitar la tradicional confusión entre el *proceso* de consentimiento informado propiamente tal, del *documento* de consentimiento informado. Mientras el consentimiento informado es un *proceso* por el cual una persona debidamente informada acepta, o rechaza, su participación en alguna acción de salud previamente definida, el documento de consentimiento informado es sólo el registro de la ocurrencia de dicho proceso y constituye un medio de prueba de la decisión tomada⁷.

No todo proceso de consentimiento informado debe verse plasmado en un documento de consentimiento informado, ya que intervenciones de bajo riesgo, como la toma de sangre venosa, no necesitan la firma de ningún formulario. La ley chilena señala que debe existir un documento de consentimiento informado escrito, incluido en la ficha clínica del paciente señalando la información entregada y la aceptación o rechazo por el paciente, en el caso de: intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y, en general, para la aplicación de procedimientos que conlleven un *riesgo relevante y conocido* para la salud del afectado⁸.

El consentimiento informado es un proceso mediante el cual la persona que va a someterse a una acción de salud decide participar voluntariamente. A través del consentimiento las personas ejercen su derecho a autodeterminación, salvaguardando el principio clásico de la autonomía de las personas, y por ello es exigido en numerosas legislaciones, incluida la chilena. Algunos autores afirman que el consentimiento es la mejor manera de demostrar respeto por las personas que van a ser sometidas a acciones de salud^{9, 10}.

En investigación el proceso de consentimiento comienza en el contacto inicial con el participante del proyecto



mediante la entrega de información de manera comprensible y no sesgada de la investigación que se realizará, respondiendo preguntas a medida que surjan durante la investigación (reforzando el concepto de *proceso* que acompaña al participante *a lo largo* de la investigación) y asegurando que cada persona comprende adecuadamente lo que va a suceder dentro de la investigación. De esta manera se evidencia el respeto por la dignidad y se reconoce la autonomía de las personas; por lo que es importante dar tiempo suficiente, incluyendo tiempo para consultar a quienes el participante considere importante (familia, amigos, etc.) para tomar una decisión, libre y sin coerción⁷.

El consentimiento debe ser informado, voluntario y realizado por una persona competente. Para considerar que una decisión fue tomada de manera autónoma es necesario cumplir con algunos requisitos. Primero, la persona que toma la decisión debe estar plenamente *informada* de la naturaleza (terapia o investigación) y consecuencia de las distintas alternativas; segundo, debe tomar la decisión de manera *voluntaria*, existiendo distintas visiones de lo que significa voluntariedad desde la mera falta de coacción externa a la coherencia con los valores de la persona; por último, la persona debe tener la capacidad de tomar decisiones, es decir, ser competente^{11, 12}.

Desde el punto de vista legal, son incompetentes los menores de edad, los interdictos por demencia y los sordomudos analfabetos. Dentro de las capacidades más utilizadas para evaluar la competencia destacan: *comprender* la información proporcionada, *apreciar* la situación y sus posibles consecuencias, *razonar* las alternativas y *comunicar* la decisión tomada^{13, 14}.

Estos criterios, si bien ampliamente utilizados en la práctica, han sido criticados por proporcionar demasiada relevancia a funciones cognitivas, desconociendo la importancia que tienen las emociones en el proceso de toma de decisiones. Alguien puede ser competente para decidir si se toma un medicamento o no, pero no serlo para decidir si participar o no en una investigación científica, porque se requieren distintos niveles de comprensión para una u otra decisión; del mismo modo, las capacidades cognitivas pueden variar en el tiempo, como es el caso de un síndrome confusional agudo, por lo que la competencia de estos pacientes también puede fluctuar.

Los menores de edad, son incompetentes desde el punto de vista legal, y en los consentimientos que los atañen su participación debe ser subrogada por algún representante legal, usualmente los padres del menor. Sin embargo, desde el punto de vista ético se considera que ellos pue-

den tener las capacidades necesarias para participar en el proceso de toma de decisiones, aún de modo parcial, por lo que no se debe asumir una incapacidad absoluta. De este modo, se contempla considerar la opinión de niños y adolescentes menores de 18 años por medio del *proceso de asentimiento informado*, el que debe adecuarse al nivel de desarrollo del menor. Esta misma aproximación debiera contemplarse para mayores de edad con capacidad de consentir disminuida; si bien pueden carecer competencia necesaria para consentir, muchas veces poseen las capacidades para participar en el proceso de toma de decisiones por medio del asentimiento.

Existen algunas excepciones a la obligatoriedad de efectuar el proceso de consentimiento informado antes de cualquier intervención en salud. Entre las más conocidas destacan la imposibilidad de obtener consentimiento (paciente sin la capacidad de consentir y no se encuentra disponible ningún representante), siempre y cuando la atención constituya una emergencia médica que no pueda ser retrasada y que dicha intervención busque procurar directamente el bienestar del paciente y se adopten las medidas apropiadas para garantizar la protección de la vida; en cualquier caso, la intervención puede ser consentida *a posteriori* una vez que el paciente recupere las facultades mentales o se localice a algún representante válido⁸.

Otra excepción al consentimiento informado ocurre cuando la intervención de salud no busca el bienestar del individuo, sino que está orientada al bien común, como son acciones de salud pública. No es necesario que el paciente consienta para proceder con el reporte de una enfermedad de notificación obligatoria. En este sentido las vacunas constituyen un caso interesante porque, si bien su aplicación constituye un interés de salud pública, la negativa de los sujetos o sus representantes ha sido esgrimida como razón para la no administración de manera cada vez más frecuente. Este tema sigue siendo altamente debatido en la bioética actual, sin haberse alcanzado aún consenso¹⁵.

En el caso de investigaciones biomédicas que no impliquen riesgos para los participantes y en las que no se desea recabar información sobre la identificación de los mismos, como sería el caso de encuestas con una muestra no intencionada o el estudio retrospectivo de bases de datos que no incluyan la identidad de los sujetos, se podría solicitar una *dispensa de consentimiento informado*. No obstante, se debe confirmar que la revelación de la información para los participantes no posee ninguna implicancia posterior.



Disposiciones legales

Existen leyes y reglamentos que establecen requisitos del proceso de consentimiento informado. En estos requisitos subyace el valor de respeto por la autonomía de la persona, lo cual es profundamente apreciado en la sociedad actual. La autonomía en este contexto se entiende como el derecho del paciente de definir sus propias metas y tomar decisiones que permitan alcanzarlas¹⁶.

Son numerosas las disposiciones legales actualmente vigentes en Chile que regulan el proceso de consentimiento informado, tanto para la práctica clínica como para la investigación en salud.

La ley 20.548 que “Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención de salud”, publicada en 2012, en su artículo 10 señala:

“Toda persona tiene derecho a ser informada, en forma oportuna y comprensible, por parte del médico u otro profesional tratante, acerca del **estado de su salud**, del **posible diagnóstico** de su enfermedad, de las **alternativas de tratamiento** disponibles para su recuperación y de los riesgos que ello pueda representar, así como del pronóstico esperado, y del proceso previsible del postoperatorio cuando procediere, **de acuerdo con su edad y condición personal y emocional**.

Cuando la condición de la persona, a juicio de su médico tratante, no le permita recibir la información directamente o padezca de dificultades de entendimiento o se encuentre con alteración de conciencia, la información a que se refiere el inciso anterior será dada a su **representante legal**, o en su defecto, a la persona bajo cuyo cuidado se encuentre. Sin perjuicio de lo anterior, una vez que haya recuperado la conciencia y la capacidad de comprender, deberá ser informada en los términos indicados en el inciso precedente.

Tratándose de atenciones médicas de **emergencia o urgencia**, es decir, de aquellas en que la falta de intervención inmediata e impostergable implique un **riesgo vital o secuela funcional grave** para la persona y ella no esté en condiciones de recibir y comprender la información, ésta será proporcionada a su representante o a la persona a cuyo cuidado se encuentre, velando porque se limite a la situación descrita. Sin perjuicio de lo anterior, la persona deberá ser informada, de acuerdo con lo indicado en los incisos precedentes, cuando a juicio del médico tratante las condiciones en que se encuentre lo permitan, siempre que ello no ponga en riesgo su vida. La imposibilidad de entregar la información no podrá, en ningún caso, dilatar o posponer la atención de salud de emergencia o urgencia.

Los prestadores deberán adoptar las medidas necesarias para asegurar la adecuada **confidencialidad** durante la entrega de esta información, así como la existencia de lugares apropiados para ello”⁸.

Se establece así la obligatoriedad de entregar la información pertinente a los pacientes. A continuación, se establece la necesidad de contar con el consentimiento antes de ejecutar cualquier intervención en salud, como está estipulado en el artículo 14 de la misma ley:

“Toda persona tiene derecho a otorgar o denegar su voluntad para someterse a cualquier procedimiento o tratamiento vinculado a su atención de salud, con las limitaciones establecidas en el artículo 16.

Este derecho debe ser ejercido en forma **libre, voluntaria, expresa e informada**, para lo cual será necesario que el profesional tratante entregue información adecuada, suficiente y comprensible, según lo establecido en el artículo 10.

En ningún caso el rechazo a tratamientos podrá tener como objetivo la aceleración artificial de la muerte, la realización de prácticas eutanásicas o el auxilio al suicidio.

Por regla general, este proceso se efectuará en forma verbal, pero deberá constar **por escrito** en el caso de **intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos** y, en general, para la aplicación de **procedimientos que conlleven un riesgo relevante y conocido para la salud del afectado**. En estos casos, tanto la información misma, como el hecho de su entrega, la aceptación o el rechazo deberán constar por escrito en la ficha clínica del paciente y referirse, al menos, a los contenidos indicados en el inciso primero del artículo 10. Se presume que la persona ha recibido la información pertinente para la manifestación de su consentimiento, cuando hay constancia de su **firma** en el documento explicativo del procedimiento o tratamiento al cual deba someterse.”⁸

La investigación científica que involucra personas como sujetos de investigación está regulada por la ley 20.120 “Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana”, publicada en septiembre de 2006. En el artículo 11 establece que:

“Toda investigación científica en un ser humano deberá contar con su consentimiento **previo, expreso, libre e informado**, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley.

Para los efectos de esta ley, existe consentimiento informado cuando la persona que debe prestarlo conoce los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, beneficios, riesgos y los procedimientos o



tratamientos alternativos. Para ello deberá haberse proporcionado **información adecuada, suficiente y comprensible** sobre ella. Asimismo, deberá hacerse especial mención del derecho que tiene de no autorizar la investigación o de revocar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier medio, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno.

El consentimiento deberá constar en un **acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el director responsable de ella y por el director del centro o establecimiento** donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.

En todo caso, el consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, salvo que éstas sean consideradas menores por el Comité Ético Científico que haya aprobado el proyecto de investigación.”¹⁷

Ahora bien, es necesario recordar que en la práctica médica también pueden aplicar normativas como la ley 19.628, “sobre la protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal”.¹⁸

Para el caso de la investigación científica, la ley 20.850, “Ley Ricarte Soto”, establece requerimientos referentes al consentimiento informado. En dicha ley se señala que en investigaciones biomédicas que utilicen productos farmacéuticos o dispositivos de uso médico (ej.: prótesis) que no cuenten con registro sanitario o bien, contando con éste se pretenda un uso distinto al registrado, necesitan una autorización especial para uso provisional con fines de investigación, Para solicitar tal autorización en el instituto de salud pública se requiere el protocolo de investigación, el formato de consentimiento informado y una póliza de seguros entre otros¹⁹.

La Asociación Médica Mundial (WMA enfatiza que los pacientes tienen derecho a información y a la autodeterminación. Esta asociación en su declaración de Helsinki, al igual que otros códigos internacionales de ética de investigación, extiende este derecho al ámbito de la investigación biomédica, señalando la importancia del consentimiento informado en la investigación a nivel global^{20, 21}. La Asociación Médica Americana, considera al consentimiento informado como una política básica que constituye una obligación ética y legal que los médicos deben cumplir²².

¿Qué información se debe entregar en el proceso de consentimiento informado?

Debido a la diferencia en los objetivos entre la práctica

clínica y la investigación biomédica, la información que se debe proporcionar al paciente que va a ser sometido a una intervención en salud, difiere de manera significativa de la que se debe entregar a un sujeto participante en un proyecto de investigación. Mientras que en el primer caso la intervención está destinada al bienestar del paciente, en el segundo caso el estudio busca aumentar el conocimiento que la sociedad tiene sobre un determinado fenómeno. Es por esto que los consentimientos de investigación, en general, proporcionan mayor información.

Sin embargo, no existe consenso entre médicos e investigadores en relación a la extensión, nivel de detalles y metodología que debe emplearse al entregar información durante el proceso de consentimiento.^{23, 24, 25}

Lo más aceptado es que durante el proceso de consentimiento informado en la *práctica clínica*, el paciente debiese recibir una descripción del procedimiento en cuestión (de qué se trata), así como de la duración del mismo. Se debe establecer claramente cuáles son los objetivos de dicha intervención, sea de diagnóstico o tratamiento, así como los riesgos potenciales y los beneficios esperados. Por último, el paciente debe conocer las alternativas de tratamiento (incluyendo los riesgos y beneficios de dichas alternativas), así como los procedimientos necesarios en caso que desistir de la intervención²⁶. Actualmente aún no existe consenso sobre la obligatoriedad de informar sobre los costos derivados de la intervención. Mientras en un sistema de salud socializado, donde los costos son absorbidos por el estado sin afectar al paciente, esto parece ser innecesario, en sistemas de salud en que los costos derivan directa o indirectamente del paciente la información sobre los aspectos económicos parece ser imprescindible. Sin embargo, muchos médicos se desentiendan de esta parte, delegando la responsabilidad de averiguar por el costo económico al mismo paciente o su familia.

Para el caso de proyectos de *investigación* se debe entregar más información porque la intervención no está orientada primariamente al bienestar del sujeto participante. Así, lo primero que debe ser comunicado es el **propósito** de la intervención, es decir, que se busca contestar una pregunta de investigación y que no constituye en ningún caso un tratamiento médico. Luego se debe informar sobre los **objetivos** del estudio en cuestión y **describir** los procedimientos a los que los sujetos serán sometidos, así como la **duración** de los mismos. Se deben explicitar los **riesgos** conocidos, dejando la posibilidad de efectos adversos no conocidos cuando la experiencia previa sea limitada, así como los potenciales **beneficios** que el participante podría obtener. En estudios



en que la intervención se compare con algún placebo, se debe explicar que el sujeto puede ser asignado al grupo placebo, sin recibir el potencial beneficio esperado. Se debe informar de las posibles **alternativas** al estudio y, en caso de existir **costos** para el sujeto, estos deben explicitarse. Del mismo modo, se debe informar de eventuales **compensaciones** con que el investigador retribuya el tiempo y/o las molestias que causaron las intervenciones, así como de posibles **seguros** en caso de existir daños. Durante la ejecución de algunos estudios es posible **conocer información** relevante del sujeto participante y no resultaría adecuado no proporcionársela; en esos casos, el modo de contactar al investigador para conocer esa información debe estar claramente especificado. En casos en que resulte obligatorio para el investigador proporcionar la información (ej.: enfermedades infectocontagiosas o de alto riesgo), se debe advertir del eventual contacto por parte del investigador para informar dicha condición. Se debe comentar el modo en que se resguardará la **confidencialidad** de los participantes y, de ser imposible asegurar la no identificación de los datos, se debe pedir la autorización para revelar la identidad del sujeto. Por último, se deben proporcionar datos de contacto del investigador (incluyendo afiliación a universidad o centro de salud), en caso que el participante tenga dudas sobre el proyecto en sí, y del presidente del comité ético científico que aprobó la investigación, para preguntas sobre los derechos como sujeto de investigación²⁶. El formulario de consentimiento finaliza con la declaración de participación voluntaria del sujeto, quien debe firmar dicho documento junto al investigador y al director de la institución en que ocurre la investigación, o su delegado, quien actúa como ministro de fe.

Problemas prácticos al consentimiento informado

Son numerosos los problemas que se han identificado para llevar correctamente a cabo un proceso de consentimiento informado. Entre los más nombrados se cuentan las situaciones de emergencia. Sin embargo, es necesario recordar que cuando el paciente no es capaz de consentir es posible eximirse de la obligación de completar todo el proceso. Ahora bien, existen casos en que el paciente tiene conservadas sus funciones cognitivas, pero la condición médica a la que se enfrenta hace del consentimiento informado una carga adicional. (Un paciente habla sobre la participación en la toma de decisiones a su ingreso al hospital: ... *Ellos trataban de decirme lo que estaba pasando... Ésa era toda la participación que podía manejar en ese momento*²⁷). En estos casos se debe requerir

mayor participación a la familia u otro representante. En este mismo sentido, en algunas culturas no es propio de algunas personas participar en los procesos de toma de decisión, costumbre que está tan arraigada que estos mismos individuos prefieren abstenerse de dar su opinión. Preguntar por el parecer de estas personas podría suponer la paradoja que se vulnera su autonomía, justamente intentando salvaguardarla.

Otro de los problemas esgrimidos es la falta de tiempo, ya que con frecuencia el proceso tiene una duración más prolongada que lo disponible en la práctica clínica. Por su parte, los pacientes frecuentemente no comprenden los riesgos y alternativas de los procedimientos médicos y quirúrgicos²⁸, y sus decisiones muchas veces se basan en la confianza que tienen en el médico más que en la información que se les entrega.

Es por esto que muchas instituciones tienen formularios en que se especifica toda la información requerida de manera escrita, pero estos no siempre incluyen información suficiente, lo que, sumado a la mala comprensión lectora de la población, hacen de esta alternativa una solución parcial^{29,30}.

Dificultades en la comprensión de la información también han sido descritas como problemas al proceso del consentimiento informado. Factores de riesgo para limitar la comprensión serían la mayor edad y el bajo nivel educacional^{16,26}.

Las patologías neuropsiquiátricas también podrían ser un problema al momento de consentir. Sin embargo, establecer que esta población es incompetente sin una mayor evaluación podría constituir una discriminación injustificada³¹.

El consentimiento para investigación implica el uso de conceptos a los que la población general está poco expuesta, como aleatorización, estudio ciego o placebo. Por otra parte, aunque la mayoría de los consentimientos informados de proyectos de investigación comienzan por reconocer la naturaleza experimental de la intervención, más del 50% de las veces el sujeto de investigación cree que forma parte de un tratamiento médico. Esta confusión, denominada “error terapéutico”, se asocia a una sobrevaloración de los posibles beneficios e infravaloración de los eventuales riesgos³².

En la actualidad existe una constante incorporación de nuevas tecnologías en la práctica médica. En respuesta a esto los programas de formación americanos de la ACGME (Accreditation Council for Graduate Medical Education) reconocen la necesidad de incluir competencias que van más allá de los conocimientos médicos y habilidades



clínicas como, por ejemplo, el desarrollo de habilidades de comunicación³³.

Las nuevas tecnologías representan desafíos para la realización del proceso de consentimiento informado y la manera en que esta información debe ser entregada a los pacientes. Por lo demás, las nuevas tecnologías se acompañan de riesgos difíciles de cuantificar, lo que dificulta la entrega de información en relación a riesgos, beneficios y posibles resultados. En este escenario, debemos considerar al consentimiento como un proceso que acompaña al paciente/participante a lo largo de la terapia o investigación, entregando constantemente nueva información que sea relevante para el paciente, haciendo de este proceso una instancia que permite educarlo y que ayuda a la toma de decisiones en salud¹.

La presencia de diferencias culturales, personales y sociales plantean desafíos en el proceso de consentimiento. El respeto por la persona implica respetar los valores de las diferentes culturas y grupos, para lo cual en ciertos casos se deberá adaptar la información que se entregará. Valores como la lealtad, compasión y solidaridad pueden ser más importantes que la autonomía para ciertas personas y culturas. Además, en la toma de decisiones puede ser necesario incluir a familiares y miembros de la comunidad^{34, 35}.

El aumento del número de personas mayores de 65 años es un nuevo desafío al proceso de consentimiento. Este grupo etario con frecuencia usa los servicios de salud, tienen una alta prevalencia de enfermedades crónicas y puede presentar problemas cognitivos y físicos que dificulten el consentir. Médicos no entrenados en determinar la competencia de los pacientes para consentir, frecuentemente sólo reconocen la incapacidad en los casos en que el paciente rechaza un tratamiento médicamente recomendado o en casos de decisiones que impliquen riesgos. Los médicos e investigadores debiesen ser capaces de determinar la competencia de los pacientes entrenándose en el uso de herramientas validadas y útiles para este propósito o, en su defecto, solicitar ayuda a equipos capacitados en la determinación de competencias³⁶.

Posibles soluciones

Se necesitan estrategias innovadoras para entregar a nuestros pacientes una medicina más segura, eficiente, basada en evidencia y que respete las preferencias individuales del paciente. En este contexto, el proceso de consentimiento informado debiese ser visto como una forma de educar a los pacientes en relación a los riesgos, beneficios y alternativas de los tratamientos e investigaciones

propuestas y como una forma de promover la toma de decisiones en salud³⁷.

Se ha demostrado que cuando los médicos son entrenados en estrategias de comunicación, los pacientes comprenden mejor los riesgos. Dedicar tiempo para explicar, usar estrategias prácticas que sintetizen y simplifiquen la información, contar con el apoyo de herramientas tecnológicas son formas que ayudan a alcanzar las metas éticas del proceso de consentimiento informado, favorecen la toma de decisiones compartidas, mejoran la comprensión y satisfacción de los pacientes^{38, 39, 40, 41, 42}.

Para hacer frente a los múltiples problemas y desafíos del proceso de consentimiento se han planteado variadas soluciones. Una estrategia posible es una rigurosa discriminación de la información que el paciente necesita conocer para poder consentir libremente. Si bien es cierto que un mayor conocimiento podría derivar en una mejor apreciación de la situación, también es cierto que puede ser fuente de mayor confusión. Además de asegurarse que la información a entregar sea la adecuada, se debe procurar que el lenguaje sea comprensible considerando que no todas las personas comprenden el lenguaje médico. Contar con personas sin entrenamiento en cuidados de salud para “ajustar” la cantidad de información y el modo en que ésta es transmitida puede ser una buena idea, más aún cuando se trata de proyectos de investigación con diseños complejos³⁰.

Un ejemplo de esto es un estudio en que se buscaba mejorar el proceso de consentimiento informado en intervenciones coronarias percutáneas. Se desarrolló un nuevo documento de consentimiento más simple, que incluía imágenes del procedimiento e incorporaba estimaciones individualizadas para el paciente de los resultados de la intervención y de los riesgos de complicaciones. Se estudió a 1.117 pacientes en 9 centros, 527 de ellos recibieron el nuevo consentimiento, y en este grupo se demostró una significativa mejor comprensión de propósito y riesgo del procedimiento, y mayor participación en la toma de decisiones. Además, estos pacientes discutieron más las opciones de tratamiento - en este caso stents - con sus médicos (58% vs 31%) en comparación con el grupo que recibió el documento de consentimiento estándar⁴³.

Otra estrategia para entregar información es el uso de medios audiovisuales (videos, animaciones). Existe evidencia que este tipo de técnicas aumentan la retención de la información, que resulta necesaria para una apreciación cuidadosa de la situación y posibles consecuencias de las distintas alternativas propuestas. Corroborar el



grado de comprensión de la información alcanzada por la persona puede ser una buena medida de seguridad. Así, la tradicional frase “dígame usted lo que entendió con sus propias palabras” puede resultar de gran utilidad en el proceso de consentimiento informado.

Conclusión

El consentimiento informado es, en la actualidad, un proceso ineludible tanto de la práctica médica como de la investigación biomédica. No sólo responde a necesidades éticas, para hacer a la persona partícipe en el proceso te-

rapéutico, sino que respeta prescripciones legales. Sin embargo, existen numerosas dificultades prácticas al momento de llevar a cabo un adecuado proceso de consentimiento informado. Las adecuadas habilidades de comunicación, así como un mejor entrenamiento en identificar información relevante y pacientes con alteraciones de la competencia, debiesen ser incorporadas en la formación de los médicos de manera más explícita; paralelamente, es necesaria más investigación respecto de los mejores métodos de entregar información a los pacientes y sujetos de investigación.

Referencias

1. GRADY C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med.* 2015; 372:855-862.
2. LECLERCQ WKG, KEULERS BJ, SCHELTINGA MRM, SPAUWEN PHM, VAN DER WILT G-J. A Review of Surgical Informed Consent: Past, Present, and Future. A Quest to Help Patients Make Better Decisions. *World Journal of Surgery.* 2010;34:1406-1415.
3. SLATER VS. BAKER AND STAPLETON. 95 Eng Rep. 860 (KB 1767).
4. CURRAN WJ, HALL MA, KAYE DH. Health care law, forensic science, and public policy, 4th ed. Little, Brown and Company. Boston, EEUU; 1990.
5. CUTTER L. Walter Reed, Yellow Fever, and Informed Consent. *Mil Med.* 2016;181:90-91.
6. MEHRA A. Politics of Participation: Walter Reed's Yellow-Fever Experiments. *Virtual Mentor.* 2009;11:326-330.
7. MONDRAGON-BARRIOS L. Consentimiento informado: una praxis dialógica para la investigación. *Revista de Investigación Clínica; Órgano Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion.* 2009;61:73-82.
8. Ley que “Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud”. Ley N° 20.584. Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile, 24 de Abril de 2014. Disponible en <<http://bcn.cl/1uw7l>>.
9. CHILDRESS J, BEAUCHAMP T. Principles of biomedical ethics. Oxford University Press, EEUU; 2013.
10. LEVINE R. Consent issues in human research. *Encyclopedia of bioethics*, ed. Warren T. Reich. New York, EEUU. 1995; 1241-1250.
11. MEISEL A, ROTH L. What we do and do not know about informed consent. *JAMA.* 1981;246:2473-2477.
12. LORDA S, CONCHEIRO P. El consentimiento informado: teoría y práctica. *Med Clin (Barc).* 1993;100:659-663.
13. GRISSO T, APPELBAUM P. Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals. Oxford University Press, New York, EEUU; 1998.
14. APPELBAUM P. Clinical practice. Assessment of patients' competence to consent to treatment. *N Engl J Med.* 2007;357:1834-1840.
15. ZIMMERMAN RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine.* 2006;24:4812-4820.
16. FEDEN R, BEAUCHAMPT. A history and theory of informed consent. Oxford University Press, New York, EEUU; 1986.
17. Ley “Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana” Ley N° 20.120. Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile, 22 de Septiembre de 2006. Disponible en <<http://bcn.cl/1uxxf>>.



18. Ley "Sobre protección de la vida privada" Ley N° 19.628 Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile, 28 de Agosto de 1999. Disponible en <<http://bcn.cl/1uv2v>>.
19. Ley que "Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a don Luis Ricarte Soto Gallegos" Ley N° 20.850 Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile, 06 de Junio de 2015. Disponible en <<http://bcn.cl/1v71o>>.
20. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. WMA Declaration of Lisbon on the rights of the patient. October 2005.
21. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. WMA Declaration of Helsinki Ethical principles for medical research involving human subjects. October 2013.
22. The AMA Code of Medical Ethics' Opinions on Informing Patients. American Medical Association Journal of Ethics. 2012;14: 555-556.
23. MC MANUS PL, WHEATLEY KE. Consent and complications: risk disclosure varies widely between individual surgeons. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85:79-82.
24. BOTTRELL MM, ALPERT H, FISCHBACH RL, EMANUEL LL. Hospital informed consent for procedure forms: facilitating quality patient-physician interaction. *Arch Surg.* 2000;135:26-33.
25. MCKNEALLY MF, IGNAGNI E, MARTIN DK, D'CRUZ J. The leap to trust: perspective of cholecystectomy patients on informed decision making and consent. *J Am Coll Surg.* 2004;199:51-57.
26. EMANUEL E, WENDLER D, GRADY C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000;283:2701-2711.
27. HÖGLUND AT, WINBALD U, ARNETZ B, ARNETZ JE. *Scand J Caring Sci.* 2010;24:482-489
28. FALAGAS ME, KORBILA IP, GIANNOPOULOU KP, KONDILIS BK, PEPPAS G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg.* 2009;198:420-435.
29. HOPPER KD, TENHAVE TR, TULLY DA, et al. The readability of currently used surgical/procedure consent forms in the United States. *Surgery.* 1998;123:496-503.
30. JEFFORD M, MOORE R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol.* 2008;9:485-493.
31. PINALS D, APPELBAUM P. Ethical aspects of neuropsychiatric research with human subjects. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, ed. Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology, EEUU; 2002.
32. MILLER FG, JOFFE S. Evaluating the therapeutic misconception. *Kennedy Inst Ethics J.* 2006;16:353-366.
33. SEALS AA. Fellowship Training in Cardiology: Finding Synergies Between Academic Program Clinical Competencies and ACC-Developed Nonclinical Competencies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2376-2378.
34. TURNER L. From the local to the global: bioethics and the concept of culture. *J Med Philos.* 2005;30:305-320.
35. GOSTIN LO. Informed Consent, cultural sensitivity, and respect for persons. *JAMA.* 1995;274:844-845.
36. SESSUMS L, ZEMBRZUSKA H, JACKSON J. Does this patient have medical decision-making capacity? *JAMA.* 2011;306:420-427.
37. President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Making health care decisions: a report on the ethical and legal implications of informed consent in the patient-practitioner relationship. Washington DC: Library of Congress, EEUU. 1982.
38. KINNERSLEY P, PHILLIPS K, SAVAGE K, et al. Interventions to promote informed consent for patients undergoing surgical and other invasive healthcare procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009445.
39. STACEY D, LÉGARÉ F, COL NF, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD001431.
40. SCHENKER Y, MEISEL A. Informed consent in clinical care: practical considerations in the effort to achieve ethical goals. *JAMA.* 2011;305:1130-1131.
41. WOOLF SH, CHAN EC, HARRIS R, et al. Promoting informed choice: transforming health care to dispense knowledge for decision making. *Ann Intern Med.* 2005;143:293-300.
42. KRUMHOLZ HM. Informed consent to promote patient-centered care. *JAMA.* 2010;303:1190-1191.
43. SPERTUS S J, BACH R, BETHEA C, CHHATRIWALLA A, CURTIS J, GIALDE E, GUERRERO M, GOSCH K, JONES P, KUGELMASS A, LEONARD B, MCNULTY E, SHELTON M, TING H, DECKER C. Improving the process of informed consent for percutaneous coronary intervention: patient outcomes from the Patient Risk Information Services Manager(e-PRISM) study. *Am Heart J.* 2015;169:



Nina Braunwald, M.D. (1928-1992)
Primera mujer cirujano cardiovascular y cirujano del primer
reemplazo valvular mitral exitoso
a 25 años de su muerte

Ricardo Zalaquett

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

Recibido el 29 de marzo 2017 / Aceptado el 13 de abril 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 67-72

Resumen Nina Braunwald, M.D. fue la primera mujer cirujano cardiovascular y la primera en ser certificada por el *American Board of Cardiothoracic Surgery*, y, además, la primera mujer en ser elegida miembro de la *American Association for Thoracic Surgery*. En 1960, Nina Braunwald efectuó el primer reemplazo valvular mitral exitoso, utilizando una prótesis valvular cardíaca diseñada y fabricada por ella misma, en el NIH. Nina dedicó su vida a la cirugía cardiovascular académica, siendo pionera en el cultivo de tejidos para el recubrimiento de su-

perficies protésicas cardíacas, diseñando la prótesis valvular cardíaca recubierta completamente de tela de Braunwald-Cutter, que se usó en miles de pacientes entre los años 60 y 70. Casada con el famoso cardiólogo Eugene Braunwald, fue madre de tres mujeres que a su vez tuvieron una vida profesional exitosa. Murió en 1992 a la edad de 64 años por un cáncer de mama. Nina Braunwald fue recordada por el Presidente Barack Obama en su discurso a la nación del año 2009 en el NIH, como un pionero de la cirugía valvular cardíaca.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Zalaquett S.
División de Enfermedades Cardiovasculares
Facultad de medicina Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 362, Piso 7 Teléfono 56 2 2354 3231
rzalaque@med.puc.cl



Nina Braunwald, M.D. (1928 -1992)
First woman cardiovascular surgeon and surgeon of the
first successful mitral valve replacement
On the 25 th Anniversary of her death.

Nina Braunwald, M.D. was the first woman to become a cardiovascular surgeon and the first woman to be certified by the American Board of Cardiothoracic Surgery and also the first woman to be elected member of the American Association for Thoracic Surgery. In 1960, Nina Braunwald led the operative team at the National Institute of Health that implanted the first successful artificial mitral human heart valve replacement, which she had designed and fabricated. Nina dedicated her life to the academic cardiovascular surgery, being pioneer in the use of tissue culture techniques to develop nonthrombogenic cell layers and polymer

surfaces to provide optimal surfaces for prosthetic valves and circulatory assist devices. She developed a totally cloth-covered mechanical prosthesis –the Braunwald-Cutter valve – which was successfully implanted into thousands of patients in the last 1960s and early 1970s. Married with famous cardiologist Eugene Braunwald, she was mother of three women that also had a successful professional life. Nina Braunwald died in 1992 of metastatic breast cancer. Her contributions as a pioneer of heart valve surgery were acknowledged by President Barack Obama during his 2009 speech to the nation at the NIH.



Nina Starr Braunwald fue la primera mujer en el mundo en efectuar cirugía a “Corazón Abierto”. Más aún, Nina Braunwald forma parte del selecto grupo de cirujanos que crearon la especialidad de Cirugía Cardiovascular y es reconocida no sólo como una mujer pionera en esta especialidad quirúrgica, sino que como un pionero en sí misma. Fue, además, la primera mujer en ser certificada por el *American Board of Cardiothoracic Surgery* y también la primera mujer en ser elegida miembro de la muy selectiva *American Association for Thoracic Surgery*. El 11 de marzo de 1960, Nina Braunwald, con solo 32 años de edad, efectuó el primer reemplazo valvular mitral exitoso en un ser humano, utilizando una prótesis diseñada y manufacturada por ella misma (Figura 1).



Figura 1. Nina Braunwald, M.D. Primera mujer cirujano cardiovascular, primera en ser certificada por el *American Board of Cardiothoracic Surgery*, primera en ser elegida miembro de la *American Association for Thoracic Surgery*, y primer cirujano cardiovascular en efectuar un reemplazo valvular mitral exitoso.

Nina Starr Braunwald nació en Brooklyn, Nueva York, en 1928. Estudió medicina en la *New York University* y en 1952 inicio su residencia en cirugía, algo muy inusual para la época, en el Hospital Bellevue de la misma ciudad, un mes después de haberse casado con su compa-

ñero de clases Eugene Braunwald. De hecho, Nina fue la primera mujer en ser aceptada en el programa de cirugía general de ese tan emblemático hospital neoyorkino. Tres años después, su marido, que ya había terminado su residencia en medicina, aceptó un cargo en el *National Institutes of Health (NIH)* por lo que el matrimonio se trasladó a Washington, DC. Para completar su residencia, Nina postuló a *Georgetown University*, donde fue aceptada con la condición de que ella haría un año de investigación y 3 años más de cirugía. El laboratorio que Nina eligió para su año de investigación estaba a cargo de Charles Hufnagel, MD, quien acababa de asumir como jefe de Cirugía Torácica y Cardíaca y quien había sido el inventor de la primera prótesis valvular para el tratamiento de la insuficiencia aórtica, la que se implantaba en la aorta descendente, lo que despertó en Nina un natural interés por desarrollar una prótesis valvular cardíaca propiamente tal. Al término de su residencia, y, habiendo obtenido, además, el grado de *Master of Science* en 1958, Nina aceptó un cargo en el recién creado Servicio de Cirugía en el *National Heart Institute*, teniendo como mentor a Andrew G. Morrow, MD, en el que tuvo su propio laboratorio y en el que por los próximos 9 años trabajó en el desarrollo de una prótesis valvular cardíaca¹⁻³ (Figura 2). En 1959, diseñó y fabricó una prótesis valvular mitral



Figura 2. Nina Braunwald, M.D., ajustando una cámara de prueba para prótesis valvulares cardíacas.



de poliuretano flexible con cuerdas tendíneas de Teflón. Luego de una serie de experimentos en perros, el 11 de marzo de 1960, Nina Braunwald efectuó un reemplazo total de la válvula mitral de una mujer de 44 años portadora de una insuficiencia mitral, con esta prótesis. La paciente tuvo un postoperatorio sin complicaciones y fue dada de alta a su hogar, pero falleció súbitamente, probablemente por una arritmia, a los 4 meses de su operación⁴. Sin embargo, luego de esta histórica operación, la prótesis de Starr-Edwards comenzó a fabricarse en forma industrial y a comercializarse en todo EEUU, y rápidamente en casi todo el mundo, por lo que Nina desistió continuar desarrollando la prótesis por ella inventada.

Albert Starr implantó por primera vez la prótesis diseñada por él y el ingeniero Lowell Edwards el 25 de agosto de 1960 en la *University of Oregon*. Desafortunadamente, la paciente falleció súbitamente la noche de su operación, por lo que se cree fue una embolia aérea. El 21 de septiembre del mismo año, Starr operó ahora a un hombre de 52 años con una secuela reumática, quien había sido previamente sometido a 2 comisurotomías mitrales cerradas, cambiando su válvula mitral enferma por la prótesis de canastillo y bola, que pasó a conocerse desde entonces como prótesis valvular cardíaca de "Starr-Edwards". Esta operación fue todo un éxito y el paciente vivió por 10 años una vida normal, hasta que murió al caerse de una escalera⁵.

Desde sus trabajos en animales, Starr y Edwards estaban conscientes de la trombogenicidad de estas prótesis, por lo que desde el primer paciente que sobrevivió al reemplazo valvular mitral todos ellos fueron anticoagulados de por vida con cumadina, originalmente un veneno para ratas, lo que a su vez era un problema en sí mismo⁵.

Nina, por su parte, comenzó en forma casi inmediata, a trabajar en una modificación de la prótesis de Starr-Edwards para enfrentar este problema¹⁻³. Luego de 5 años de trabajo, Nina Braunwald introdujo una prótesis mecánica de bolita recubierta completamente de tela (Dacron) con la expectativa de que esta fuera infiltrada en sus partes no móviles por tejido, haciéndola así menos trombogénica⁶. Esta prótesis, conocida como la válvula Braunwald-Cutter (Figura 3) se implantó en miles de pacientes entre fines de los años 60 y comienzos de los 70, si bien finalmente fue discontinuada al comunicarse casos de desprendimiento de la bolita en posición aórtica, por desgase del recubrimiento de Dacron⁷. Nina, a pesar de esto, continuó investigando las formas de mejorar la función de esta pró-



Figura 3. Prótesis valvular cardíaca de Braunwald-Cutter. recubierta completamente en tela de Dacron, desarrollada por Nina Braunwald, M.D.

tesis, enfocándose siempre en la anticoagulación y en el poblamiento de los componentes de tela de la prótesis con células nativas, para prevenir la trombosis y las complicaciones embólicas subsecuentes¹⁻³. Nina, aplicando estos principios, desarrolló un homoinjerto aórtico con soporte para efectuar un reemplazo mitral. De igual modo, hasta su muerte fue pionera y líder en el desarrollo de técnicas de cultivo tisular para desarrollar superficies de polímeros y capas celulares no trombogénicas, para ser utilizadas en prótesis valvulares cardíacas y aparatos de asistencia circulatoria^{1-3, 8, 9}. Su trabajo se materializó en más de 110 publicaciones en importantes revistas, como *Circulation*, *The New England Journal of Medicine* and *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

Nina Braunwald fue también un cirujano clínico cardiovascular muy activo, en especial mientras estuvo en el NIH bajo la dirección de Andrew Morrow. Como uno de los pioneros en este muy nuevo campo quirúrgico (la primera operación exitosa con circulación extracorpórea se había efectuado recién en 1953¹⁰), Nina demostraba ya grandes habilidades técnicas, juicio experto en el pabellón de operaciones y control ante las presiones extremas a la que los cirujanos cardíacos estaban expuestos en es-



tos primeros años de la especialidad. Además de haber efectuado el primer reemplazo valvular mitral exitoso, Nina desarrolló nuevas técnicas para el cierre de la comunicación interventricular, manejo de la hipertensión pulmonar y de reemplazo valvular aórtico en adultos y niños^{11, 12}. También tuvo gran interés en los efectos de la estimulación eléctrica exógena del sistema circulatorio en el manejo de las arritmias, de la insuficiencia cardíaca y de la angina¹³⁻¹⁵. Su trabajo a este respecto contribuyó en forma muy significativa al desarrollo del marcapaso implantable.

En 1968, su marido, Eugene Braunwald, fue nombrado Jefe del Departamento de Medicina de la *University of California, San Diego (UCSD)* por lo que la familia se trasladó a la Costa Oeste. Nina, a su vez, asumió como Profesor Asociado de Cirugía, estableciendo el primer Programa de Cirugía Cardíaca en esa institución. En 1972, su marido es nombrado ahora Jefe de Medicina del *Peter Bent Brigham Hospital* y *The Hersey Professor of Medicine at Harvard Medical School*, por lo que la familia se traslada ahora a la Costa Este, a Boston. Nina es nombrada inicialmente Profesor Asistente, y, después de mucho batallar, Profesor Asociado, de Cirugía de *Harvard Medical School* y cirujano staff de la División de Cirugía Torácica y Cardiovascular del *Brigham and Women's Hospital* y del *Boston Children's Hospital*. En Harvard, Nina, además de continuar con sus líneas de investigación con fondos del NIH, participó activamente en el pregrado y postgrado de la escuela de medicina y en el Comité de Admisión de esta¹⁻³. En 1977, Nina Braunwald, en lo que no deja de ser sorprendente, tomó un tiempo sabático para hacer una residencia de 3 años en siquiatria de adultos y niños, después de la cual reasumió su carrera quirúrgica³.

Nina tuvo 3 hijas que siguieron carreras exitosas en medicina, psicología y derecho. Supo balancear muy bien las responsabilidades familiares con las exigencias de la cirugía cardíaca, dándose tiempo para sus hobbies, como la pintura, la escultura y andar a caballo, y, además, disfrutar de sus nietos. Su viudo, Eugene Braunwald, señaló que Nina enfrentó la cirugía y la maternidad “haciendo sólo lo que consideraba esencial, haciendo esto intensamente, y no perdiendo mucho tiempo, energía o esfuerzo en ninguna otra cosa”. A pesar de las dificultades que tuvo en su carrera, en especial UCSD, en la que el jefe de cirugía se resistía a tener como jefe de división a una mujer, y, en Harvard, en que a pesar de sus inmensos lo-

gos académicos nunca fue promovida a Profesor Titular, Nina Braunwald no fue una feminista estridente y mostró una cierta displicencia por los títulos y los ingresos económicos. Sin embargo, tardíamente en su carrera comenzó a interesarse cada vez más en los serios problemas que tenían que enfrentar las mujeres en la cirugía académica. Se incorporó al Comité Conjunto para el Status de la Mujer en Harvard, en donde asumió, además, como Jefe del Subcomité de Guardería Infantil¹⁻³.

Nina Starr Braunwald, MD, falleció el 5 de agosto de 1992 en Weston, Massachusetts, por un cáncer metastásico de mama, que sobrellevó con valor y dignidad hasta el final, no revelando nunca públicamente que padecía de una enfermedad terminal. Su vida y su muerte demostraron el tipo de coraje que se requería para romper la barrera de género de una de las especialidades quirúrgicas de mayor dominancia masculina. Eugene Braunwald, MD, dijo de su esposa, con ocasión de su funeral: “Nina pertenece a ese pequeño, muy pequeño grupo de individuos que realmente empujan hacia adelante a nuestra sociedad”. Luego de su muerte, la *Thoracic Surgery Foundation for Research and Education* estableció, con los fondos aportados por Eugene Braunwald en memoria de su esposa, el *Nina Starr Braunwald Research Grant*, como reconocimiento a su dedicación temprana al desarrollo académico de las mujeres en la cirugía cardiovascular. El premio se entrega anualmente a dos promisorias jóvenes académicas cirujanas cardíacas e incluye dos años de apoyo económico para el desarrollo de un proyecto de investigación. Igualmente, la *Association of Women Surgeons* entrega anualmente el *Nina Starr Braunwald Award* a líderes quirúrgicos que hayan demostrado un apoyo excepcional al rol de las mujeres en la cirugía académica¹.

La inmensa contribución de Nina Starr Braunwald, M.D. al desarrollo de la cirugía cardiovascular fue reconocida por el Presidente Barack Obama en su discurso a la nación del otoño de 2009 en el que anunció el “Acta de Recuperación y Reinversión para el NIH”. En este, el Presidente Obama afirmó, “...nunca hemos permitido que nuestros temores superen a nuestras esperanzas por un futuro más brillante. Esto ha estado en el corazón del trabajo del NIH por décadas... Fue aquí que la Dra. Nina Braunwald – la primera mujer en ser certificada en cirugía cardiotorácica- condujo algunas de las primeras operaciones para reemplazar las válvulas cardíacas”.



Referencias

- 1- ANTONOFF MB, DAVID EA, DONINGTON JS, COLSON YL, LITTLE VR, LAWTON JS, et al. Women in thoracic surgery: 30 years of history. *Ann Thorac Surg* 2016;101:399-409.
- 2- WALDHAUSEN JA. In memoriam: Nina S. Braunwald, 1928-1992. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1055-1056.
- 3- KEMENY MM, JONASSON, BRAUNWALD, MORANI. Three first in American surgery. *Arch Surg* 1993;128:643-646.
- 4- BRAUNWALD NS, COOPER TC, MORROW AG. Complete replacement of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:1-11.
- 5- ZALAQUETT R. 60 años de cirugía de la válvula mitral. Una historia de exploradores, pioneros, héroes y conquistadores de nuestros tiempos. *Rev Méd Chile* 2009;137:1253-1260.
- 6- BRAUNWALD NS, BONCHECK LI. Prevention of thrombus formation on rigid prosthetic heart valves by the ingrowth of autogenous tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:630-638.
- 7- ABDULAI SA, SILVERTON NP, SCHOEN FJ, SAUNDERS NR, IONESCUS MI. Late outcome of patients with Braunwald-Cutter mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1984;38:579-585.
- 8- SCHULTZ L, BULL BS, BRAUNWALD NS. Use of tissue culture techniques to evaluate new materials developed to serve as artificial heart linings. *Ann Surg* 1971;69:557-606.
- 9- BRAIS M, BRAUNWALD NS. Acceleration of tissue ingrowth on materials implanted in the heart. *Ann Thorac Surg* 1976;21:221-228.
- 10- ZALAQUETT R. Cincuentenario de la máquina corazón-pulmón. *Rev Méd Chile* 2003;131:1337-1341.
- 11- MORROW AG, BRAUNWALD NS. The surgical treatment of ventricular septal defect in infancy. The technique and results of pulmonary artery constriction. *Circulation* 1962;24:34-40.
- 12- BRAUNWALD NS, BRAUNWALD E, MORROW AG. The effects of surgical abolition of left-to-right shunts on the pulmonary vascular dynamics of patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 1962;26:1271-1278.
- 13- BRAUNWALD NS, GAYWA, MORROW AG, BRAUNWALD E. Slowing of the ventricular rate and augmentation of contractile force. Sustained, paired electrical stimuli. *Am J Cardiol* 1964;14:385-393.
- 14- TATOOLES CJ, BONCHECK LI, BRAUNWALD NS. Paired and coupled cardiac pacing: Experimental studies in the control of arrhythmias. *Ann Surg* 1967;3:371-374.
- 15- BRAUNWALD E, SOBEL BE, BRAUNWALD NS. Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia by electrical stimulation of the carotid sinus nerves. *N Engl J Med* 1969;281:885-887.



Acerca del documento SOCHICAR sobre la Adherencia farmacológica en la prevención cardiovascular en Chile: ¿Qué más se necesita fuera del uso de la polipíldora?

Tomás Romero

University of California, San Diego
Institutional Review Board, Sharp Health Care,
San Diego, California

Recibido el 16 de febrero 2017 / Aceptado el 26 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 73-74

Señor Editor,

El reciente documento publicado en la Rev Chil de Cardiología por los miembros del Departamento de Prevención Cardiovascular de la Soc. Chilena de Cardiología aborda el complejo e importante tema de la Adherencia farmacológica en la prevención secundaria cardiovascular y discute publicaciones internacionales que, según ellos estiman, apoyan el uso en Chile de la polipíldora en la prevención secundaria cardiovascular¹.

Sin embargo, en este detallado y extenso recuento de los diferentes factores involucrados en la adherencia farmacológica no se mencionan aspectos que han dificultado su evaluación hasta la fecha y que han sido analizados en múltiples publicaciones y también en un artículo recientemente publicado en la Rev Chil de Cardiología, entre los cuales se mencionan la falta de uniformidad en las metodologías utilizadas para medirla y la frecuente disparidad en las características de las poblaciones en que ha sido evaluada^{2,3}. Además, es necesario destacar la importancia de considerar el tiempo durante el cual los pacientes están sometidos al tratamiento farmacológico, ya que es por todos conocida su influencia negativa en la adherencia, suficientemente res-

paldada por la literatura pertinente⁴. Todas las medidas que se vayan adoptando, incluyendo la polipíldora, con la intención de mejorar la adherencia farmacológica deberán anticipar esta potencial influencia desfavorable que será cada vez mayor dado el esperable aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, y entre ellas la hipertensión arterial y las enfermedades arterioscleróticas cardiovasculares, que traerá el envejecimiento progresivo de la población.

Como ilustración de la influencia del tiempo de tratamiento sobre la adherencia farmacológica me referiré a dos estudios nacionales recientes realizados independientemente en pacientes hipertensos seguidos en centros de atención de salud familiar (CESFAM) metropolitanos dependientes del Ministerio de Salud, que en su mayoría sirven a una población de nivel socio-económico predominantemente bajo. Uno de ellos reportó una adherencia farmacológica de 54% en hipertensos, seguidos por un período de 4 meses, mientras que el otro comprobó sólo 36.6% de adherencia en una población seguida por 12 meses; la adherencia se midió en ambos grupos utilizando el mismo método (cuestionario Morisky-Green-Levine version 4)^{5,6}. En estos estudios la adherencia farmacológica estuvo, además, lejos de las cifras consideradas como “ideales” (80% o mayor) a pesar



de que los pacientes estaban acogidos al Programa de Salud Cardiovascular del Ministerio de Salud, que implica acceso gratuito a los fármacos antihipertensivos, y a un seguimiento programado de controles periódicos libre de costos adicionales. Mejorar el acceso a la atención médica y a los fármacos requeridos es sin duda una meta indispensable en todo programa de salud pero estas experiencias destacan indirectamente la influencia pertinaz y no desentrañada hasta el día de hoy de los mecanismos a través de los cuales los factores socio-económicos se asocian a conductas y desenlaces en el terreno de la salud.⁷

Los autores del documento Sochicar describen en gran detalle los potenciales beneficios de mejorar la adherencia farmacológica en Chile mediante el uso de la polipíldora en la prevención cardiovascular secundaria pero también destacan los posibles escollos en lograrlo, inherentes a las esperables diferencias en la tolerancia individual de una píldora que incluye varios fármacos. En este escenario, y como lo sugieren las experiencias nacionales aludidas, futuros esfuerzos en aumentar la adherencia podrían también verse limitados si no van acompañados por

un progreso en las características socio-económicas de la población chilena.

En síntesis, la opinión experta publicada hasta la fecha apoya el uso de la polipíldora para optimizar la adherencia farmacológica. Sin embargo son muchos los factores aun no resueltos en la prevención cardiovascular secundaria mas allá de la adherencia a los fármacos que incluyen entre otros, la inducción exitosa de cambios en los estilos de vida y hábitos perjudiciales después de un evento cardiovascular. Es conocida por todos la eficacia en lograrlo mediante programas de rehabilitación cardíaca, pero también su limitado uso actual a pesar de su demostrada utilidad. Estos aspectos han sido analizados en una publicación reciente de la Rev Chil. de Cardiol., destacando barreras y factores facilitadores en la adopción de estilos de vida favorables después de un infarto agudo del miocardio, existentes tanto entre los pacientes como en los proveedores de salud⁸.

Es claro que aún no contamos con la bala de plata para detener el avance de la enfermedad arteriosclerótica cardiovascular. ¿Será la polipíldora la respuesta?.

Referencias

1. Adherencia farmacológica y prevención secundaria cardiovascular: una de las principales barreras en el tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica. Posición del Departamento de Prevención Cardiovascular de SOCHICAR. en el uso de la polipíldora en prevención secundaria. Rev.Chil. Cardiol. 2016;35:270-
2. OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
3. ROMERO T. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: ¿por qué aún no despegamos, y en qué medida influye en el control de la Presión Arterial? Rev Chil. Cardiol 2014; 33: 210-214
4. VRIJENS B, VINCZE G, KRISTANTO P, URQUHART J, BURNIER M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ. 2008; 336: 1114
5. VARLETA P, AKEL C, ACEVEDO M, SALINAS C, PINTO J, OPAZO V, et al. Prevalencia y determinantes de adherencia a terapia antihipertensiva en pacientes de la Región Metropolitana. Rev Med Chile 2015; 143: 569-576.
6. SANDOVAL D, CHACÓN J, MUÑOZ R, KOCH E, ROMERO T. Influence of psychosocial factors on adherence to antihypertensive drug therapy. Results from a Cardiovascular Health Program cohort followed in the Metropolitan Region of Santiago, Chile. Rev Med Chile 2014; 142: 1245-1252
7. MARMOT M. Social Determinants of Health Inequalities. Lancet.2005; 365: 1099-104.
8. BAMBS CE, SGOMBICH MX, LEIVA LE, BARAONA FE, MARGOZZINI PA, PIZARRO CA, et al. Facilitators and barriers to the adoption of healthy lifestyles after first myocardial infarction in Chile: A qualitative study. Rev Chil Cardiol 2015; 34: 163-174.



Premio Magda Heras, al mejor trabajo publicado en Revistas Cardiovasculares Iberoamericanas

Dr. Ricardo Zalaquett

Editor Revista Chilena de Cardiología

Recibido el 13 de enero 2017 / Aceptado el 28 de marzo 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 75

El premio Magda Heras recuerda y honra a Magda Heras i Fortuny, quien fuera Editora Jefe de Revista Española de Cardiología, fallecida en 2014, a los 61 años, y premia al mejor trabajo publicado anualmente en revistas que formen parte de la Red Editores de Revistas Cardiovasculares Iberoamericanas. El premio se entrega cada año, alternativamente, en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología o el Congreso Interamericano de Cardiología. Se entregan tres premios, recibiendo el primer premio un diploma y US\$ 1.000. El Segundo y tercer premio reciben un diploma.

Magda Heras nació en 1953 en Terrassa, estudió Medicina en la Universidad de Barcelona, hizo su residencia en Medicina Interna en el Hospital Mútua de Terrassa y en Cardiología en el Hospital Clinic de Barcelona. Posteriormente, fue investigadora durante dos años y medio en el Laboratorio de Trombosis y Arteriosclerosis de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. A su regreso a España, se incorporó al Servicio de Cardiología del Hospital Clinic de Barcelona, donde desarrolló toda su trayectoria asistencial y académica. En 2009 fue nombrada Editora Jefe de la *Revista Española de*

Cardiología, tras haber ejercido previamente como editora de suplementos, a la que dedicó gran parte de su tiempo durante los últimos años de su vida. Si bien al asumir el cargo la revista se encontraba en un momento excelente, Magda Heras lo consolidó, llevando el índice de impacto a 3,342, posicionando a la *Revista Española de Cardiología* en la parte alta del segundo cuartil del grupo de revistas cardiovasculares.

El Tercer Premio Magda Heras a los mejores trabajos publicados en 2015 recayó en el trabajo *Facilitators and barriers to the adoption of healthy lifestyles after first myocardial infarction in Chile: A qualitative study*, de los autores Claudia Bambs, María Sgombich, Loreto Leiva, Fernando Baraona, Paula Margozzini, Claudia Pizarro y Ana Rojas, *Revista Chilena de Cardiología* 2015;34:163-74.

La Revista Chilena de Cardiología postula como candidato al Premio Magda Heras al trabajo ganador, a su vez, del **Premio Revista Chilena de Cardiología**, el que se entrega anualmente en el Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, al mejor trabajo publicado en esta el año anterior y que consiste en un diploma y US\$ 500.



En la foto: La Doctora Claudia Bambs recibiendo el Tercer Premio Magda Heras 2015, en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología, efectuado en Zaragoza, en octubre 2016.



Sociedad Chilena de Cardiología y
Cirugía Cardiovascular

CALENDARIO ACTIVIDADES

SOCHICAR 2017

ABRIL
21-22
CURSO PREVENCIÓN
Hotel Intercontinental

MAYO
11-12-13
CURSO ECOCARDIOGRAFÍA
Hotel Intercontinental

JUNIO
29-30
CURSO ANUAL DE POST GRADO
Hotel Intercontinental

NOV-DIC
30-03
NOVIEMBRE DICIEMBRE
CONGRESO CHILENO CARDIOLOGÍA

JUNIO
15-16
XVIII JORNADAS DE CARDIOLOGÍA
CONCEPCIÓN

JULIO
06-07
IX CURSO CARDIOLOGÍA FILIAL SUR

SEPTIEMBRE
CURSO ARRITMIAS

JORNADAS EXPERTOS ELECTROFISIOLOGÍA

JORNADAS DE HEMODINAMIA



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.

