



# Revista Chilena de Cardiología

## Investigación Clínica

- Potthoff M, et al. Strain Auricular izquierdo en Fibrilación Auricular de reciente comienzo.
- Vega J, et al. Factores asociados a bajo gradiente en estenosis aórtica severa.

## Investigación Básica

- Ocaranza MP, et al. Espironolactona, angiotensina-(1-9) y daño cardíaco hipertensivo.

## Experiencia Clínica

- Vega J, et al. Insuficiencia aórtica sistólica, un fenómeno singular.

## Caso Clínico

- Sepúlveda J, et al. Válvula aórtica cuadrícúspide: Caso clínico y discusión.
- Tobar M, et al. Fibrosis endomiocárdica crónica.
- Pérez Baztarrica G, et al. Miocardiopatía dilatada en hipotiroidismo.

## Artículo Revisión

- Echeverría G, et al. Dieta Mediterránea y HDL.
- Espinoza M. Evaluación económica para decisiones en salud.

## Desafío Diagnóstico

- Paredes A, et al. Dolor torácico y alteración electrocardiográfica.

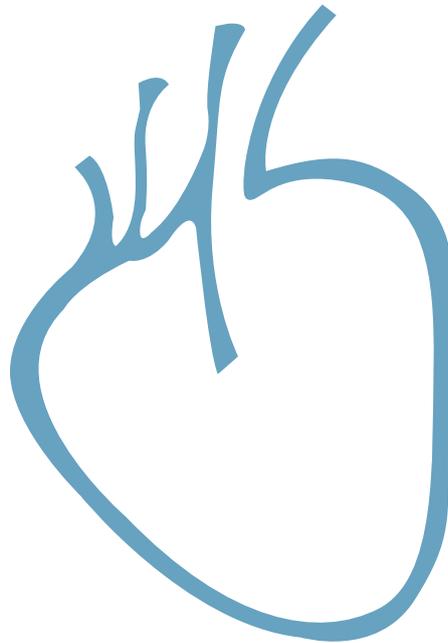
## Documentos

- Eimbeck F. Primera operación con circulación extracorpórea en Chile.

## Historia de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular

- Zalaquett R. 50 años de cirugía de bypass coronario. Meditar el pasado, enfrentar el presente y forjar el futuro.

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](mailto:revistacardiologia@sochicar.cl)

[www.sochicar.cl](http://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](mailto:revista.cardiologia@sochicar.cl), respetando las instrucciones a los autores que se incluyen en cada número de la revista. Los trabajos serán sometidos a arbitraje de expertos previamente a su publicación. La revista se reserva el derecho de rechazar o hacer correcciones de forma a los textos enviados. Esta revista puede leerse también en formato digital ingresando a [www.sochicar.cl](http://www.sochicar.cl) y [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl). Producción Gráfica: taller700 / [patriciouribeb@taller700.cl](mailto:patriciouribeb@taller700.cl) / Impresión: A Impresores.



## Índice

### Investigación Clínica

---

- **Strain auricular izquierdo y biomarcadores cardíacos como predictores de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo** 89  
*Marcelo Potthoff, Luigi Gabrielli, Isidro Huete, Diego Mezzano, Sergio Lavandero, Ximena Sánchez, Patricio Mellado, Luis Villarroel, Ramón Corbalán.*
- **Factores asociados a bajo gradiente en estenosis aórtica severa con fracción de eyección preservada** 97  
*Julián Vega, Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Pablo Born, Rodrigo Saavedra, Paul McNab.*

### Investigación Básica

---

- **Espironolactona aumenta los niveles circulantes de angiotensina-(1-9) y regresa el remodelado cardíaco en la hipertensión arterial experimental** 106  
*María Paz Ocaranza, Jackeline Moya, Patricio Araos, David Mondaca, Jorge Jalil.*

### Experiencia Clínica

---

- **Insuficiencia aórtica sistólica, un fenómeno singular** 116  
*Julián Vega, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Rodrigo Saavedra, Paul McNab.*

### Casos Clínicos

---

- **Válvula aórtica cuadrícuspide: Caso clínico y discusión** 122  
*Julián Sepúlveda, José Torres, Leonel López, Hernán Donoso, Jaime Micolich.*
- **Fibrosis endomiocárdica crónica, reporte de caso en área no endémica** 127  
*Marco Tobar, Roberto Basante, María Guerrero.*
- **Miocardopatía dilatada reversible asociada a hipotiroidismo severo** 132  
*Gabriel Pérez Baztarrica, Rubén Mayer, Xavier Gallegos, Giovanni Martínez, Rafael Porcile.*



---

## Artículo de Revisión

---

- **Impacto de la dieta mediterránea sobre las lipoproteínas de alta densidad** 136  
*Guadalupe Echeverría, Attilio Rigotti*
- **Evaluación económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud?** 144  
*Manuel Espinoza.*

---

## Desafío Diagnóstico

---

- **Dolor torácico y alteración electrocardiográfica** 154  
*Alejandro Paredes, Alex Bittner, Ismael Vergara.*

---

## Documentos

---

- **60 aniversario de la primera operación a corazón abierto, con corazón-pulmón artificial, exitosa en Chile y Sudamérica.** 158  
*Fernando Eimbcke.*

---

## Historia de la Cardiología

---

- **50 años de cirugía de bypass coronario. Meditar el pasado, enfrentar el presente y forjar el futuro** 162  
*Ricardo Zalaquett.*



## Summary

### Clinical Research

- **Left atrial strain and biomarkers for stroke in patients with recent onset atrial fibrillation** 89  
*Marcelo Potthoff, Luigi Gabrielli, Isidro Huete, Diego Mezzano, Sergio Lavandero, Ximena Sánchez, Patricio Mellado, Luis Villarroel, Ramón Corbalán.*
- **Factors associated with low gradient in severe aortic valve stenosis with preserved ejection fraction** 97  
*Julián Vega, Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, Pablo Born, Rodrigo Saavedra, Paul McNab.*

### Basic Research

- **Spirolactone increases circulating levels of Angiotensin-(1-9) and reverts cardiac remodeling in experimental hypertension** 106  
*María Paz Ocaranza, Jackeline Moya, Patricio Araos, David Mondaca, Jorge Jalil.*

### Clinical Experience

- **Systolic aortic regurgitation: a remarkable event** 116  
*Julián Vega, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Rodrigo Saavedra, Paul McNab.*

### Clinical Case

- **Quadricuspid aortic valve** 122  
*Julián Sepúlveda, José Torres, Leonel López, Hernán Donoso, Jaime Micolich.*
- **Chronic endomyocardial fibrosis, case report in a non-endemic area** 127  
*Marco Tobar, Roberto Basante, María Guerrero.Ç*
- **Reversible Dilated Cardiomyopathy in hypothyroidism: Case report** 132  
*Gabriel Pérez Bazarrica, Rubén Mayer, Xavier Gallegos, Giovanni Martínez, Rafael Porcile.*



---

## Review Article

---

- ***Mediterranean Diet and HDL*** 136  
*Guadalupe Echeverría, Attilio Rigotti*
- ***Economic evaluation for decisions in Health Care: ¿what should the health professional know?*** 144  
*Manuel Espinoza.*

---

## Diagnostic Challenge

---

- ***A man with anginal pain and an abnormal EKG*** 154  
*Alejandro Paredes, Alex Bittner, Ismael Vergara.*

---

## Documents

---

- ***60th anniversary of the first open heart surgery using extra-corporeal circulation in Chile and South America*** 158  
*Fernando Eimbcke.*

---

## History of Cardiology and Cardiovascular Surgery

---

- ***Fifty years of Coronary Artery Surgery*** 162  
*Ricardo Zalaquett.*





## Strain auricular izquierdo y biomarcadores cardíacos como predictores de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo

Marcelo Potthoff<sup>1</sup>, Luigi Gabrielli<sup>1</sup>, Isidro Huete<sup>3</sup>, Diego Mezzano<sup>2</sup>, Sergio Lavandero<sup>6</sup>, Ximena Sánchez<sup>4</sup>, Patricio Mellado<sup>5</sup>, Luis Villarreal<sup>7</sup>, Ramón Corbalán<sup>1</sup>

1. División de enfermedades cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento de Hematología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3. Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

4. Centro de Investigación Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

5. Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

6. Facultad de Química y Farmacia, Universidad de Chile.

7. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Investigación realizada en dependencias del Hospital Clínico y Centro de Investigación Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Proyecto Fondecyt 1141137 (R. Corbalán).

Recibido el 3 de abril 2017 / Aceptado el 4 de agosto 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 89-96

**Introducción:** La miopatía y fibrosis auricular representan el sustrato protrombótico y proarrítmico en pacientes con fibrilación auricular (FA). Estudios recientes muestran relación entre el strain auricular izquierdo (SAI), eventos cardiovasculares y recurrencia en pacientes con FA. La asociación entre SAI y biomarcadores cardíacos como predictores de accidente cerebrovascular silente (ACVs) en pacientes con FA de reciente comienzo (FArc) no ha sido estudiada.

**Objetivo:** Determinar si la asociación entre SAI y biomarcadores cardíacos contribuye a la predicción de ACV en pacientes con FArc.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo que permitió reclutar 57 pacientes con FArc (primer episodio de < de 8 semanas de evolución). Obtenido consentimiento informado (CI) se realizó recolección de datos clínicos y muestras de sangre para determinación de Pro-BNP, Dimero-D y GDF-15. Se realizó resonancia nuclear magnética cerebral (RNMc) y ecocardiograma transtorácico (ETT) durante los primeros 3 días de inclusión y en ritmo sinusal. Para la evaluación de SAI se consideró la curva de deflexión positiva durante la sístole ventricular (SAIs), derivada de speckle tracking, considerando el promedio de 5

ciclos. Se utilizó Mann Whitney U test y Spearman Rho para análisis estadístico.

**Resultados:** La edad promedio fue 70±8,2 años y el 70% fueron hombres. El CHA2DS2-VASc score promedio fue 3,1±1 y el promedio de pro-BNP, Dimero-D y GDF-15 fue 96,1±12,4 pg/ml, 990±140 ng/ml y 12 ng/ml respectivamente. 15% de los pacientes (n=9) presentaban ACVs en la RNMc al momento del diagnóstico. Se observó, además, que los pacientes con ACV presentaban un SAIs más bajo que los pacientes sin eventos (5,5±1,1% y 14,6±7,3% respectivamente p=0.04). Adicionalmente, se encontró una correlación significativa entre SAIs y pro-BNP, Dimero-D y GDF-15.

**Conclusiones:** En este trabajo se evidenció que el 15% de los pacientes con FArc presenta ACVs al momento del diagnóstico. El SAIs bajo se correlaciona de forma inversa con los biomarcadores de sobrecarga, trombogénesis, fibrosis auricular y presencia de ACV silente. Estos resultados pueden ser utilizados para una mejor estratificación del riesgo de ACV en pacientes con FA.

**Keywords:** atrial fibrillation; stroke; echocardiography; strain, atrial

**Correspondencia:**  
Dr. Marcelo Potthoff N.  
Teléfono: + 56 9 94500062  
marcelo.potthoff@gmail.com



## Left Atrial Strain and Biomarkers for Stroke in patients with Recent Onset Atrial Fibrillation

**Introduction:** Atrial myopathy and fibrosis constitute a pro-arrhythmic and pro-thromboembolic substrate in patients with atrial fibrillation (AF). Recent studies using left atrial strain (LAS) have shown that LAS contributes to predict AF recurrence in patients with paroxysmal AF. The association between LAS and cardiac biomarkers in predicting silent stroke (SS) in patients with new AF has not been studied.

**Aim:** The association of LAS and cardiac biomarkers contribute to predict SS in patients with new AF.

**Methods:** We have prospectively evaluated 57 consecutive patients with new AF (first episode with less than 8 weeks of evolution). Baseline clinical characteristics and blood samples for determinations of Pro-BNP, D-Dimer and GDF-15 were obtained. Brain magnetic resonance (BMRI) and 2D Echo were performed within 3 days. In sinus rhythm, the positive deflection during ventricular systole of the LAS curve derived from speckle tracking was considered (mean of 5 cycles) (LASS).

Mann Whitney U test and Spearman Rho were used for statistical analysis.

**Results:** Mean age was  $70 \pm 8,2$  years, 70% were men. The mean CHA2DS2-VASc score was  $3,1 \pm 1$ . Mean pro-BNP, D-Dimer and GDF-15 were  $96,1 \pm 12,4$  pg/ml,  $990 \pm 140$  ng/ml and 12 ng/ml, respectively. Fifteen percent of patients ( $n=9$ ) had evidence of previous SS in BMRI. Patients with SS had significantly less LASS than patients without events ( $5,5 \pm 1,1\%$  and  $14,6 \pm 7,3\%$  respectively  $p=0,04$ ). In addition, a significant correlation between LASSs and pro-BNP, D-Dimer and GDF-15 was found.

**Conclusion:** Evidence of SS was found in 15% of patients with new AF. This was associated with LASSs impairment, which was inversely correlated with cardiac biomarkers of LV overload, thrombogenesis and LA fibrosis. These findings could be utilized for a better risk stratification of stroke in patients with new AF.

**Keywords:** atrial fibrillation; stroke; echocardiography; strain, atrial



## Introducción:

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más prevalente en la población adulta a nivel mundial<sup>1</sup>. Como tal, es responsable de múltiples complicaciones cardiovasculares<sup>2</sup> y consiguientemente altos costos en salud pública y rehabilitación<sup>3</sup>. Una de las complicaciones más frecuente y temida de la FA es el accidente cerebrovascular (ACV) el que puede ser subclínico (accidente cerebrovascular silente, ACVs) en un porcentaje variable de casos, progresando al deterioro cognitivo<sup>2</sup>. Lo anterior determina mortalidad, secuelas de invalidez y pérdidas en términos de productividad mundial<sup>4</sup>. Se ha utilizado el Score de CHA2DS2-VASc como marcador y predictor de ACV observándose un-subgrupo de pacientes que, a pesar de no tener Scores predictores habituales altos o teniendo un manejo adecuado de acuerdo con su riesgo, presentan ACV generando la necesidad de complementar los Scores habituales.

En los últimos años se ha conocido que la miopatía y fibrosis auricular representan, en parte, el sustrato protrombótico y proarrítmico en pacientes con FA<sup>5</sup>. Se ha reportado que múltiples biomarcadores (BM) asociados a estados protrombóticos, inflamatorios, de stress miocárdico y envejecimiento endotelial, se correlacionan con el aumento del riesgo de ocurrencia, recurrencia y complicaciones de la FA como el ACV<sup>6,7</sup>. Entre éstos se encuentran el Pro-BNP (stress miocárdico)<sup>8</sup>, Dímero-D (estados protrombóticos)<sup>9</sup>, PCR Ultra sensible (marcador de inflamación)<sup>10</sup> y otros emergentes como GDF-15 que representa un marcador de fibrosis y envejecimiento tisular<sup>11</sup>. Todos los anteriores se asocian directa o indirectamente con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y se pueden encontrar elevados en pacientes con FA<sup>6-10</sup>.

Por otro lado, estudios con ecocardiografía han confirmado que el diámetro auricular izquierdo aumentado, el área auricular izquierda elevada y la disfunción ventricular izquierda se relacionan con una mayor prevalencia de FA y eventos CV<sup>12</sup>. Más recientemente se ha utilizado la evaluación de la deformidad de la pared (strain auricular) en los distintos ciclos cardíacos, como un marcador de función de esta cavidad<sup>13</sup>. Mediante nuevas técnicas ecocardiográficas, se puede medir a través de marcadores

acústicos (speckle tracking), el strain auricular izquierdo (SAI) el cual se ha correlacionado inversamente con recurrencia de AF y con desarrollo de FA post operatoria en pacientes sometidos a cirugía coronaria<sup>5,14</sup>. No se conoce la relación entre biomarcadores, SAI y los eventos CV en pacientes con FA.

Es por esto, que en el siguiente estudio se planteó como objetivo establecer la relación de biomarcadores como Pro-BNP, Dímero-D, GDF-15 y SAI como predictores de ACV en pacientes con FA de reciente comienzo (FArc) y evaluar su asociación con SAI.

## Métodos:

Se realizó un estudio prospectivo, caso incidentes, que permitió reclutar pacientes con FArc entre el 3 de junio del año 2013 hasta el 30 de Julio del 2015. Éste protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Católica y Fondecyt en Mayo de 2013.

Se definieron como criterios de inclusión pacientes mayores de 18 años y FA no valvular de comienzo reciente. Fueron criterios de exclusión edad < de 18 años, imposibilidad de firma de CI, estados inflamatorios, trastornos hidroelectrolíticos, endocrinopatías y otras comorbilidades serias.

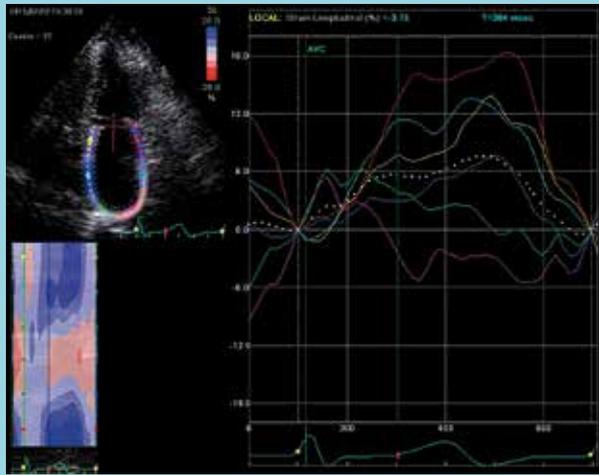
Posterior a la obtención del CI se realizó la recolección de información clínica, mediante ficha de recolección de datos generales, examen físico, cálculo de Score de CHA2DS2-VASc, y se recolectaron muestras de sangre periférica para determinación de Pro-BNP, Dímero-D y GDF-15. El análisis de BM se realizó mediante analizador flexible Luminex 200 que permite identificación de BM a través de citometría de flujo para muestras sanguíneas.

Se practicó, además, RNM cardíaca según protocolo convencional, enfatizando el realce en T2 que permite evaluar lesiones recientes y tardías. Posteriormente, las imágenes fueron analizadas por uno de los coinvestigadores y el equipo de Neuroradiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, quienes confeccionaron informes que fueron discutidos en conjunto.

Concomitantemente, se realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) a cada paciente, durante los prime-



Figura 1 – Evaluación de SAIs mediante speckle tracking



En visión apical 4 cámaras se realiza la evaluación de SAIs ("strain" sistólico de aurícula izquierda) mediante speckle tracking, marcando la pared auricular izquierda y realizando el análisis de la primera curva de deflexión positiva auricular, durante la sístole ventricular.

ros 3 días de inclusión al estudio y en ritmo sinusal. El ETT fue realizado según las normas internacionales del templado para ecocardiografía, y para la evaluación de SAI se consideró la guía de estandarización para la realización de SAI<sup>13</sup>. Ésta norma establece el análisis de la primera curva de deflexión positiva auricular durante el sístole ventricular, derivada de speckle tracking y que considera el promedio de 5 ciclos consecutivos (SAIs) (Figura 1).

Una vez obtenido los datos, agrupados y ordenados se calcularon promedios, medianas, DS y se utilizó Mann Whitney U test y Spearman Rho, para análisis estadístico.

Tabla 1 – Antecedentes clínicos de los pacientes.

Antecedentes	NUMERO	%
HTA	48	86%
DM II	12	20%
DLP	18	30%
INSUFICIENCIA CARDIACA	4	8%
OBESIDAD	4	8%
TABAQUISMO	12	20%

Tabla 2 – Fármacos utilizados por los pacientes

	Numero	%
Aspirina	23	40%
Beta bloqueadores	10	17%
IECA/ARAII	46	80%
IECA	30	52%
ARAII	16	28%
Estatinas	30	52%
Diuréticos	8	14%

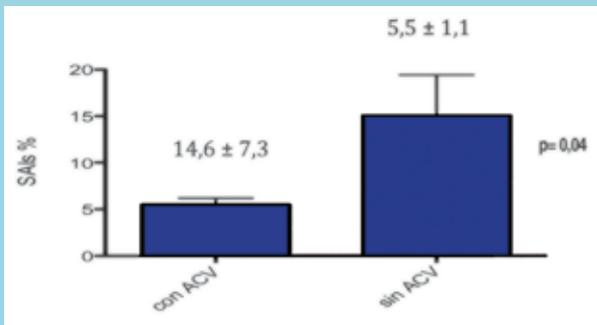
IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ARAII: bloqueadores del receptor II de Angiotensina

### Resultados:

El 10% de los pacientes que consultan por palpitaciones, en el servicio de urgencia de la Pontificia Universidad Católica de Chile, presentan FArc y el 80% de estos pacientes requirió hospitalización. Así, se logró reclutar 57 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en un periodo de 2 años.

La edad promedio fue  $70 \pm 8,2$  años y el 70% de los reclutados fueron hombres. Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron hipertensión arterial (HTA) 86% y dislipidemia (DLP) en 30% de los pacientes (Tabla 1). La medicación utilizada al momento de consultar predominantemente fueron antihipertensivos y estatinas (Tabla 2).

Figura 2 – Correlación de SAIs y presencia de ACV



SAIs: "strain" sistólico de aurícula izquierda; ACV: accidente cerebro vascular

Tabla 3 – Ecocardiograma basal

	Promedio
Fracción de Eyección	$50,9 \pm 6,2$ %
DS VI	$31,9 \pm 4,1$ cm
DD VI	$48,2 \pm 6,8$ cm
Diámetro AI	$43,1 \pm 4,3$ mm
Volumen AI	$79,0 \pm 3,2$ cc

DS VI: diámetro sistólico de VI; DD VI: diámetro diastólico de VI; VI ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda



Tabla 4 – Tamaño de Aurícula izquierda y puntaje CHA2DS2-VASc

	Con ACV	Sin ACV	p
Diametro AI	43,1 ± 1,2 cm	42,3 ± 2,1 cm	NS
Volumen AI	75,2 ± 5,2 cc	74,1 ± 4,1 cc	NS
CHA2DS2-VASC	3,0 ± 1,1	3,2 ± 1,8	NS

Tabla 5 - Nivel de Biomarcadores

	Promedio	Valor de referencia
NT-proBNP	96,1 ± 12,4 pg/ml	< 30 pg/ml
Dímero-D	990 ± 140 ng/ml	300- 500 ng/ml
GDF-15	12 ± 4 ng/ml	< 6 ng/ml

Tabla 6 – Correlación entre valor de Biomarcadores y SAIs

	Pro-BNP	Dímero-D	GDF-15
Coefficiente de correlación	- 0.474	- 0.580	-0.451
p	0.040	0.005	0.040

SAIs: "strain" sistólico de aurícula izquierda

El motivo de consulta más común fue palpitaciones en un 80% de los casos y en un 20% insuficiencia cardíaca. Se observó que un 15% de los pacientes (n=9) presentaban ACVs en la RNMc al momento del diagnóstico, sin historia clínica previa de focalización o ACV.

Mediante ecocardiografía se encontró una fracción de eyección de VI promedio de 50,9 ± 6,2 %, diámetro auricular izquierdo (DAI) promedio de 43,1 ± 4,3 mm (Tabla 3) y se evidenció que los pacientes con ACVs presentaban un SAIs significativamente menor con respecto a los pacientes sin eventos (5,5±1,1% y 14,6±7,3% respectivamente p=0.04) (Figura 2). No hubo diferencias significativas entre área y diámetro auricular izquierda entre los pacientes con y sin eventos vasculares cerebrales (Tabla 4). El CHA2DS2-VASc Score promedio fue de 3,1±1 puntos, dado predominantemente por edad y HTA, sin diferencias significativas entre los grupos con y sin eventos (Tabla 4).

Con respecto a los biomarcadores obtenidos, el promedio de Pro-BNP, Dímero-D y GDF-15 fue de 96,1±12,4 pg/ml, 990±140 ng/ml y 12 ng/ml respectivamente (Valores de referencia en Tabla 5). Adicionalmente, se encontró

una correlación significativa e inversa entre SAIs, Pro-BNP, Dímero-D y GDF-15 (Tabla 6).

### Discusión:

La FA es una de las manifestaciones tardías de un síndrome crónico caracterizado por envejecimiento, estrés miocárdico, remodelado, cicatrización e inflamación miocárdica<sup>5</sup>. Éste fenómeno se inicia a edades tempranas en pacientes con factores de riesgo como HTA mal controlada o enfermedad coronaria, que determinan aumentos de presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo, remodelado auricular y finalmente dilatación auricular izquierda.

Así, se ha descrito que posterior al primer "evento" transcurren alrededor de 15 a 20 años para el desarrollo de FA<sup>15</sup> lo que se correlaciona de forma directa con la edad de los pacientes reclutados y la presencia de HTA como comorbilidad predominante (80%). Lo anterior nos vuelve a recalcar que la pesquisa clínica a través de arritmias, palpitaciones, disnea, insuficiencia cardíaca, como ocurre en este trabajo, representan el fracaso del screening precoz y prevención primaria en pacientes con esta patología.

Uno de los resultados más importantes de nuestro estudio fue el hallazgo de ACVs en el 15% de los pacientes a su ingreso al estudio. En un estudio previo de pacientes con FA paroxística encontramos evidencia de 14% de ACVs en RNMc al momento del ingreso<sup>16</sup>. Más recientemente Mjung-Jin Cha y cols<sup>17</sup> han encontrado evidencias de ACVs en el 28% de pacientes estudiados con RNMc. Esta cifra más alta se debe probablemente a que en ese estudio se incluyeron pacientes valvulares. En otro estudio de pacientes con FA y antecedentes neurológicos evaluados también con RNMc, se encontró un porcentaje elevado de ACVs, los que en su evolución alejada experimentaron deterioro cognitivo<sup>18</sup>. La no utilización de rutina de estudios radiológicos para evaluar la circulación cerebral ha llevado a reconocer solo los ACVs con manifestaciones clínicas y en este sentido el puntaje CHAD2S2 Vasc ha sido de gran utilidad<sup>19</sup>, a pesar de sus claras limitaciones.

Otro de los hallazgos novedoso de nuestro estudio fue el comprobar que los pacientes con FArc y ACVs tenían evidencias de una disfunción contráctil precoz de la aurícula izquierda al evaluarla con la técnica de SAIs.

Los estudios efectuados con esta técnica han permitido demostrar que los pacientes con SAIs alterado tienen propensión a mayor recurrencia de FA en pacientes con FA paroxística<sup>20</sup>. Estudios efectuados por nuestro grupo



han demostrado también que el SAI alterado predice el desarrollo de FA post operatoria en paciente sometidos a cirugía cardíaca<sup>21</sup> y que estas alteraciones se correlaciona con la mayor edad<sup>22</sup>.

El tercer hallazgo interesante de nuestro estudio fue comprobar que las alteraciones de la función auricular se asociaban en forma inversa con elevación de marcadores de disfunción miocárdica como el Pro-BNP, Dímero-D - marcador de riesgo de trombosis - y con el GDF<sup>15</sup>, marcador de fibrosis miocárdica. En subestudios de grandes ensayos clínicos como RE-LY y ARISTOTLE se reportó elevación de Pro-BNP y troponinas en pacientes con FArc y se ha planteado que estos BM agregarían una mayor especificidad al puntaje CHAD2S2 VASc.

Por otro lado, se sabe que manifestaciones tardías de disfunción miocárdica como dilatación auricular izquierda, aumento de volumen auricular y disfunción ventricular izquierda se asocian a incidencia, recurrencia y complicaciones como ACVs en pacientes con y sin FA<sup>23</sup>. En este trabajo no se observó correlación entre estos hallazgos ecocardiográficos y ACVs como ha sido descrito en la literatura.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos considerar que el tamaño muestral analizado es aun reducido y deberemos esperar una casuística mayor en la medida que se desarrolla el proyecto Fondecyt actualmente en marcha. Sin embargo, los hallazgos iniciales pueden contribuir a una mejor estratificación de riesgo de pacientes con FA de reciente comienzo.



## Referencias

1. KANNEL WB, ABBOTT RD, SAVAGE DD, MCNAMARA PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine*. 1982;306:1018-22.
2. LUBITZ SA, MOSER C, SULLIVAN L, RIENSTRA M, FONTES JD, VILLALON ML, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000126.
3. PICCINI JP, HAMMILL BG, SINNER MF, JENSEN PN, HERNANDEZ AF, HECKBERT SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2012;5:85-93.
4. ROHRBACKER NJ, KLEINMAN NL, WHITE SA, MARCH JL, REYNOLDS MR. The burden of atrial fibrillation and other cardiac arrhythmias in an employed population: associated costs, absences, and objective productivity loss. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2010;52:383-91.
5. GOLDBERGER JJ, ARORA R, GREEN D, GREENLAND P, LEE DC, LLOYD-JONES DM, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132:278-91.
6. NIEUWLAAT R, PRINS MH, LE HEUZEY JY, VARDAS PE, ALIOT E, SANTINI M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *European heart journal*. 2008;29:1181-9.
7. HIJAZI Z, OLDGREN J, SIEGBAHN A, GRANGER CB, WALLENTIN L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European heart journal*. 2013;34:1475-80.
8. SAHIN T, ACAR E, CELIKYURT U, KILIC T, KOZDAG G, AGACDIKEN A, et al. Relation of hs-CRP and BNP levels with the atrial spontaneous echo contrast and thrombi in permanent atrial fibrillation patients with different etiologies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;18:Cr78-87.
9. CERVELLIN G, BONFANTI L, PICANZA A, LIPPI G. Serum potassium levels inversely correlate with D-dimer in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;104:181-4.
10. SCHNABEL RB, LARSON MG, YAMAMOTO JF, SULLIVAN LM, PENCINA MJ, MEIGS JB, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*. 2010;121:200-7.
11. ZHOU YM, LI MJ, ZHOU YL, MA LL, YI X. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8:21201-7.
12. KHAN MA, AHMED F, NEYSES L, MAMAS MA. Atrial fibrillation in heart failure: The sword of Damocles revisited. *World journal of cardiology*. 2013;5:215-27.
13. LEISCHIK R, LITTWITZ H, DWORRAK B, GARG P, ZHU M, SAHN DJ, et al. Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Mechanics: Function, History, Novel Techniques, Advantages, and Pitfalls. *BioMed research international*. 2015;2015:765921.



14. RIMBAS RC, DULGHERU RE, VINEREANU D. Methodological Gaps in Left Atrial Function Assessment by 2D speckle tracking Echocardiography. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;105:625-36.
15. KERR CR, HUMPHRIES KH, TALAJIC M, KLEIN GJ, CONNOLLY SJ, GREEN M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *American heart journal*. 2005;149:489-96.
16. CORBALAN R, ARRIAGADA D, BRAUN S, TAPIA J, HUE-TE I, KRAMER A, et al. Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *American heart journal*. 1992;124:149-53.
17. CHA MJ, PARK HE, LEE MH, CHO Y, CHOI EK, OH S. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology*. 2014;113:655-61.
18. SHEA S, DI TULLIO M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:1998-9.
19. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, LANE DA, CRIJNS HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
20. TSAI WC, LEE CH, LIN CC, LIU YW, HUANG YY, LI WT, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2009;26:1188-94.
21. GABRIELLI L, CORBALAN R, CORDOVA S, ENRIQUEZ A, MC NAB P, VERDEJO HE, et al. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2011;28:1104-8.
22. VERDEJO HE, BECERRA E, ZALAUQUET R, DEL CAMPO A, GARCIA L, TRONCOSO R, et al. Atrial Function Assessed by speckle tracking Echocardiography Is a Good Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2016;33:242-8.
23. JALIFE J, KAUR K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015;25:475-84.



## Factores asociados a bajo gradiente en estenosis aórtica severa con fracción de eyección preservada

Julián Vega<sup>1</sup>, Luigi Gabrielli<sup>1, 2</sup>, Samuel Córdova<sup>1</sup>, Pablo Borr<sup>3</sup>, Rodrigo Saavedra<sup>1</sup>, Paul McNab<sup>1</sup>.

1. División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

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

3. Interno escuela de medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sin apoyo financiero.

Recibido el 9 de agosto 2017 / Aceptado el 16 de agosto 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 97-105

**Introducción:** La estenosis aórtica es frecuente en países desarrollados, cuando es severa (EAS) y sintomática se recomienda reemplazo valvular. Su diagnóstico ecocardiográfico se realiza con cualquiera de: área valvular aórtica (AVA)  $<1.0 \text{ cm}^2$ , gradiente medio (GM)  $>40 \text{ mmHg}$ , velocidad máxima  $>4 \text{ m/s}$ . Habitualmente existe concordancia entre estos criterios, pero diversas razones generan discordancia hasta en un 40%, principalmente entre área y gradiente (DAG), causando incertidumbre diagnóstica en presencia de fracción de eyección preservada del ventrículo izquierdo (FEp) (FEVI  $>50\%$ ).

**Objetivos:** Caracterizar pacientes con EAS en la red UC. Establecer prevalencia y factores asociados a DAG en pacientes con EAS y FEp.

**Métodos:** Estudio de corte transversal, incluyó todos los pacientes con AVA  $<1.0 \text{ cm}^2$  durante 17.5 años en la

red UC. Se registraron variables biodemográficas y ecocardiográficas. Los pacientes con EAS y FEp se subdividieron en 2 grupos según GM, bajo ( $\leq 40 \text{ mmHg}$ ) y alto ( $>40 \text{ mmHg}$ ), se utilizó t-student y Chi cuadrado.

**Resultados:** 1281 pacientes cumplieron criterio de AVA  $<1.0 \text{ cm}^2$ . Edad  $71.8 \pm 13$  años, mujeres 51.4%, hombres el 48.6%. FEVI  $68.71 \pm 14.62\%$ , FEp 89.2%. Características grupo GM Bajo: Edad  $81.66 \pm 6.56$  años, Mujeres 56.3%, fibrilación auricular (FA) 14.1%. Grupo GM Alto.  $68.08 \pm 13.21$  años, mujeres 47.6%, FA 8%. Presencia de DAG 42.5%. Factores asociados a bajo gradiente con FEp fueron: edad avanzada ( $>70$  años), mujer y fibrilación auricular.

**Conclusión:** La EAS en nuestro medio se observa en personas mayores con FEp. La presencia de DAG es frecuente y el principal factor asociado en presencia de FEp es la FA.

**Correspondencia:**  
Dr. Julián Vega Aduy  
julianvega@gmail.com



## Factors associated with low gradient in severe aortic valve stenosis with preserved ejection fraction

**Introduction:** Aortic stenosis (AS) is the most prevalent valvular heart disease in developed countries. Symptomatic severe AS requires surgical intervention, and its echocardiographic criteria encompass: Aortic valve area (AVA)  $< 1.0$  cm<sup>2</sup>, aortic mean gradient (MG)  $> 40$  mmHg, peak aortic jet velocity  $> 4$  m/s. Usually there is agreement among these criteria, but several reasons can cause up to 40% discordant results, mainly between AVA and MG, casting doubt about severity in the setting of preserved left ventricular ejection fraction (pLVEF).

**Objectives:** Characterize patients with severe AS. Assess prevalence and factors related to AG discordance (AGD) in patients with pLVEF.

**Methods:** Cross-sectional study, that included all patients with an AVA  $< 1.0$  cm<sup>2</sup> during the last 17.5 years in UC health network. Bio-demographic and echocardiographic variables were registered. Pa-

tients with severe AS and pLVEF were allocated in 2 subgroups according to the MG as low ( $\leq 40$  mmHg) and high ( $> 40$  mmHg), 2 sides t-student and chi-squared test were performed.

**Results:** 1281 patients fulfill criteria of AVA  $< 1.0$  cm<sup>2</sup>. Age  $71.8 \pm 13$  years, women 51.4%, male 48.6%, LVEF  $68.71 \pm 14.62\%$ . pLVEF 89.2%. Low MG group: Age  $81.66 \pm 6.56$  y, women 56.3%, atrial fibrillation (AF) 14.1%. High MG group: Age  $68.08 \pm 13.21$  y, women 47.6%, AF 8%. AGD prevalence was 42.5%. Factors related to low MG with pLVEF were; advance age ( $> 70$  y), women and AF.

**Conclusions:** Severe AS occurs mainly in advance age patients with pLVEF. AGD is frequent and the foremost related factor is AF.

**Keywords (MeSH):** Aortic valve stenosis, Echocardiography Doppler, Heart Valve Diseases



## Introducción:

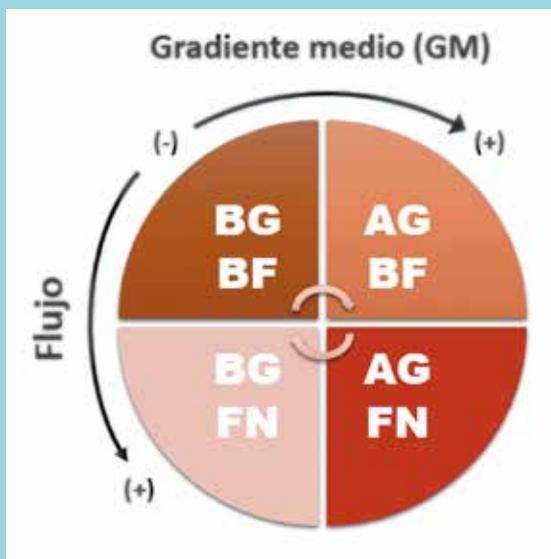
La estenosis aórtica (EA) es la valvulopatía más frecuente en países desarrollados, siendo severa (EAS) en el 2-4% de la población >75 años<sup>1</sup>. Cuando es severa y sintomática se recomienda el reemplazo valvular quirúrgico o percutáneo según el perfil de riesgo de cada paciente<sup>2</sup>. El envejecimiento de la población asociado a nuevas posibilidades de implante valvular percutáneo (TAVI) hacen que su correcto diagnóstico tenga creciente relevancia. Para ello la ecocardiografía es el examen cardinal, pues permite obtener información anatómica y funcional de la válvula aórtica, sobre su repercusión morfo-funcional en las cavidades cardíacas, además de información asociada que impactan en su manejo como otras valvulopatías y el tamaño de la aorta torácica.

Los criterios ecocardiográficos para diagnosticar una EAS están ampliamente validados y recientemente la sociedad americana de ecocardiografía (ASE) publicó una actualización al respecto<sup>3</sup>, otorgando a la presencia de cualquiera de los siguientes tres criterios una recomendación nivel I para su diagnóstico.

1. Área valvular aórtica (AVA) <1.0 cm<sup>2</sup> (mediante la ecuación de continuidad).
2. Gradiente medio transvalvular (GM) >40 mmHg.
3. Velocidad máxima transvalvular >4 m/s.

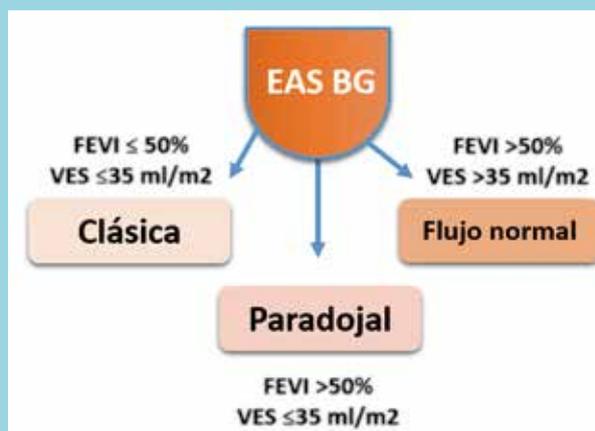
Las decisiones clínicas se toman en base a estos criterios, que en general son concordantes. Sin embargo con creciente frecuencia observamos situaciones de discordancia entre ellos<sup>4</sup>, principalmente entre el AVA calculada y el GM, situación que puede llegar al 40% de los casos de EAS<sup>5</sup>. Dentro de esta discordancia el escenario más representativo y desafiante son los pacientes con un AVA < 1.0 cm<sup>2</sup> (AVA indexada por área de superficie corporal <0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) asociado a gradientes medios disminuidos (<40 mmHg), pese a tener función sistólica normal del ventrículo izquierdo (FEVI >50%)<sup>6</sup>, planteando la duda de si estamos frente a una EA severa o moderada. Dicho escenario puede darse asociado a un flujo transvalvular conservado o disminuido (EAS paradójal)<sup>7</sup> y cuando son sintomáticas quedan agrupadas en la etapa D3 de la nueva clasificación de valvulopatías de la asociación americana del corazón (AHA)<sup>8</sup>. Para mayor complejidad en el último tiempo Jean Dumesnil y cols<sup>9</sup> han propuesto una clasificación de EAS basada en patrones hemodinámicos relacionados al flujo transvalvular (bajo, normal) y al gradiente medio (alto, bajo), resultando así cuatro grupos de EAS que se resumen en la figura 1. Por otra

Figura 1. Patrones hemodinámicos en EAS



Bajo flujo  $\leq 35$  ml/m<sup>2</sup>, Flujo normal >35 ml/m<sup>2</sup>. Bajo gradiente <40 mmHg, Alto gradiente  $\geq 40$  mmHg. AG: Alto gradiente. BG: Bajo gradiente. BF: Bajo flujo. FN: Flujo normal.

Figura 2. Subgrupos de EAS de bajo gradiente



EAS: Estenosis aórtica severa. BG: Bajo gradiente. VES: Volumen expulsión sistólico latido

parte desde la perspectiva del bajo gradiente, existen tres posibles grupos de EAS según flujo transvalvular y FEVI que se resumen en la figura 2. Considerando lo anterior es un desafío para el ecocardiografista superar dicha discordancia, para lo cual se han propuesto varias aproximaciones que primero llaman a descartar errores técnicos, para luego integrar otras técnicas de imágenes como la ecocardiografía con Dobutamina y la tomografía computada con el puntaje de calcio de la válvula aórtica<sup>5,10,11,12</sup>.



Es importante señalar que parte de esta discordancia área gradiente tiene un componente intrínseco, debido a que según la ecuación de Gorlin un GM de 40 mmHg se corresponde con un AVA de 0.8 cm<sup>2</sup> y no de 1.0 cm<sup>2</sup><sup>4</sup>. motivo por el cual se ha sugerido adecuar el corte de severidad a <0.8 cm<sup>2</sup><sup>4,13</sup> para reconciliar la discrepancia entre área y gradiente. Sin embargo, se debe tener cautela, pues los pacientes con AVA comprendida entre <1.0 y 0.8 cm<sup>2</sup> están expuestos a un mayor riesgo de mortalidad, independiente del gradiente<sup>14</sup> y este grupo de pacientes se beneficia de un recambio valvular<sup>15</sup>. Agregado a lo anterior, y para obtener una mejor comprensión de esta denominada discordancia área gradiente (DAG)<sup>16</sup>, es útil comprender los factores que generan un bajo gradiente transvalvular y que se esquematizan en la figura 3. Pese a la relevancia de esta situación, en nuestro medio no hay series que describan desde una perspectiva ecocardiográfica la EAS, la prevalencia de la DAG y los factores asociados a bajo gradiente en presencia de FEp. Por tanto nuestros objetivos son: realizar una caracterización ecocardiográfica y bio-demográfica de los pacientes con EAS, establecer la prevalencia de DAG y los factores asociados a bajo gradiente con FEp.

te los últimos 17.5 años (desde el 29.01.1998 hasta el 19.08.2015). Se registraron todos los exámenes disponibles por paciente, pero para efectos analíticos se consideró solamente el primer examen realizado. Se accedió a los estudios mediante el sistema electrónico de informe de exámenes de Cardiología (SIDECA). En una planilla ad-hoc se registraron variables biodemográficas y ecocardiográficas, las que se detallan a continuación:

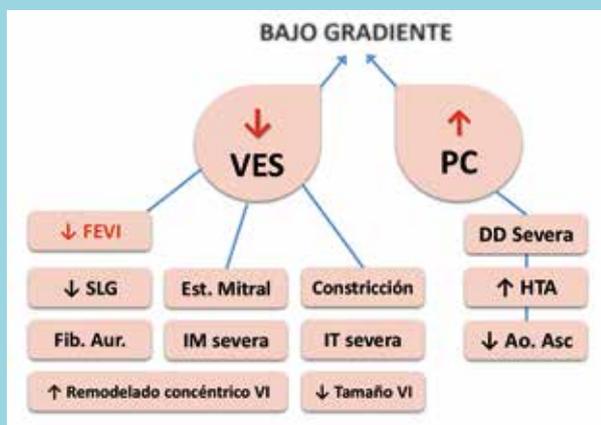
**Variables biodemográficas:** Nombre, rut, sexo (femenino, masculino), edad (años), se definió edad avanzada > 70 años, peso (kg), estatura (mts), área de superficie corporal (ASC) en m<sup>2</sup>, fecha de nacimiento.

**Variables ecocardiográficas:** Fecha del examen, equipo utilizado, operador.

Válvula aórtica: número de velos en tres, dos y no precisable, descripción de la válvula (engrosamiento, calcificación y restricción de la apertura de los velos, fusión de comisuras), se registró el gradiente medio y máximo en mmHg, la integral tiempo velocidad (ITV) pre-valvular en cm y la insuficiencia aórtica en: ausente, leve, leve a moderada, moderada, moderada a severa y severa según las recomendaciones de la Asociación Americana de Ecocardiografía (ASE)<sup>17</sup>.

**Ventrículo izquierdo:** diámetro de fin de diástole (DFD), fin de sístole (DFS), grosor del septum interventricular (SIV) y de la pared posterior (PP) en fin de diástole, todos en (mm), índice de masa en (g), grosor parietal relativo (GPR), las variables DFD, DFS y masa del VI fueron indexadas por el ASC. El tipo de remodelado ventricular según la normativa de la ASE<sup>18</sup> en: geometría normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica, fracción de acortamiento y la fracción de eyección (FE) por Simpson biplano. Aurícula izquierda (diámetro antero posterior en paraesternal eje largo en mm y el área en vista apical 4 cámaras (A4C) en cm<sup>2</sup>, el tamaño en fin de diástole de la raíz aórtica y de la aorta torácica ascendente en mm/m<sup>2</sup>. Válvula mitral; engrosamiento y calcificación de sus velos, fusión de comisuras, insuficiencia en: ausente, leve, leve a moderada, moderada, moderada a severa y severa, según la normativa ASE, grado de estenosis según el área en cm<sup>2</sup> por planimetría bidimensional en eje corto en: ausente, leve, moderada o severa, velocidades del Doppler transmitral (onda E, onda A, tiempo de desaceleración en cm/s) y patrón de llenado según la normativa de la ASE en tipo 1 (Alteración de la re-

Figura 3. Factores asociados a bajo GM en EAS



VES: Volumen expulsivo sistólico del VI. PC: Postcarga. DD: Disfunción diastólica. Ao. Asc: Aorta ascendente (<30 mm). SLG: Strain longitudinal global. Fib. Aur: Fibrilación Auricular. IM: Insuficiencia mitral. IT: Insuficiencia tricuspídea.

### Métodos:

Estudio de corte transversal, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de EAS (definida como un AVA <1.0 cm<sup>2</sup> mediante la ecuación de continuidad) realizados en la red de salud UC duran-



lajación), tipo 2 (pseudo-normal), tipo 3 (restrictivo). Cavidades derechas; área de aurícula derecha en A4C en cm<sup>2</sup>, tamaño del ventrículo derecho a nivel basal en A4C a fin de diástole en mm y TAPSE en mm). Válvula tricúspide: insuficiencia en: ausente, leve, leve a moderada, moderada, moderada a severa y severa, estenosis en ausente, leve, moderada o severa y presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) en mmHg, se consideró hipertensión pulmonar PSAP >35 mmHg, presencia de fibrilación auricular permanente durante el examen. Todos los exámenes fueron realizados por ecocardiografistas experimentados y la cuantificación de las lesiones valvulares consideró la normativa de la ASE vigente al momento del estudio. Las variables continuas se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar y las paramétricas como frecuencia absoluta. Se realizó una caracterización general de la serie, se registró el porcentaje de pacientes con DAG definido como: AVA < 1.0 cm<sup>2</sup> y GM <40 mmHg. Con la finalidad de estudiar los factores asociados a bajo gradiente en presencia de FEp. De la serie total se seleccionaron los pacientes con FEVI >50% por Simpson biplano y se dividieron en dos

**Tabla 1. Principales variables ecocardiográficas de los pacientes con EAS.**

Variable	Resultado
DFD VI (mm)	50,89 $\pm$ 9,32
DFS VI (mm)	33 $\pm$ 9,32
SIV (mm)	13,08 $\pm$ 2,02
PP (mm)	11,86 $\pm$ 1,92
FEVI	68,71 $\pm$ 14,62 %
FEVI $\leq$ 50%	11% (n 135)
FEVI >50%	89,2% (n 1.110)

Tipo de remodelado del VI	Total	Fem.	Masc.	p
Geometría normal	5.7%	3.06%	8.57%	ns
Remodelado concéntrico	15.3%	5.88%	27.14%	*
Hipertrofia concéntrica	56.8%	69.65%	51.90%	*
Hipertrofia excéntrica	22.2%	21.41%	12.28%	*

Patrón de llenado diastólico	Alteración de la relajación n 618 (48,24%) Pseudonormalizado 270 (21,08%) Restrictivo n 82 (6,40%)
Fibrilación auricular	139 (10.8%)
PSAP	42.57 $\pm$ 14.87 mmHg.

NOTAS: 36 pacientes tenían datos incompletos sobre las dimensiones del VI y la FEVI. 311 pacientes tenían datos incompletos sobre el patrón de llenado diastólico.

**Tabla 2. Variables estudiadas según subgrupo de gradiente medio**

	FEVI >50%		p
	BAJO	ALTO	
	n (%) $\pm$ DS	n (%) $\pm$ DS	
Total (n)	453 (40,8%)	657 (59,2%)	
Hombres n (%)	198 (43,7%)	344 (52,4%)	*
Mujeres n (%)	255 (56,3%)	313 (47,6%)	*
Edad (años)	81,66 $\pm$ 6,56	68,08 $\pm$ 13,21	**
Pacientes > 70 años	428 (94,5%)	313 (47%)	**
DTD VI indexado mm/m <sup>2</sup>	29,16 $\pm$ 5,39	27,79 $\pm$ 4,83	ns
DTS VI indexado mm/m <sup>2</sup>	18,39 $\pm$ 4,93	17,30 $\pm$ 4,06	ns
SIV VI (mm)	12,34 $\pm$ 1,81	13,54 $\pm$ 1,81	ns
PP VI (mm)	11,28 $\pm$ 1,82	12,20 $\pm$ 1,79	ns
FEVI %	74 $\pm$ 9	75 $\pm$ 9	ns
Gradiente medio	29.65 $\pm$ 6.77	56.38 $\pm$ 12.76	**
Masa VI indexada (g/m <sup>2</sup> )	138,89 $\pm$ 50,39	147 $\pm$ 46	
GPR VI	0,46 $\pm$ 0,09	0,50 $\pm$ 0,1	
Llenado restrictivo	23 (5,07%)	31 (4,7%)	ns
IM significativa (1)	8 (1,76%)	12 (1,83%)	ns
EM severa	13 (2,87%)	10 (1,5%)	ns
IT significativa (1)	15 (3,3%)	20 (3%)	ns
TAPSE (mm)	21,62 $\pm$ 4,16	22,08 $\pm$ 4,03	ns
Disfunción del VD (2)	10%	8,2%	ns
Fibrilación auricular	64 (14.1%)	53 (8%)	**

(1) Se consideró insuficiencia significativa: moderada a severa y severa.  
(2) Disfunción del ventrículo derecho se consideró un TAPSE <17 mm en ausencia de insuficiencia tricúspide severa.  
\* p<0.05, \*\* p<0.01, ns: diferencia no significativa.  
DTD VI: Diámetro fin de diástole del VI. DTS VI: Diámetro fin de sístole del VI. SIV VI: Septum interventricular del VI. PP VI: Pared posterior del VI. GPR VI: Grosor parietal relativo del VI

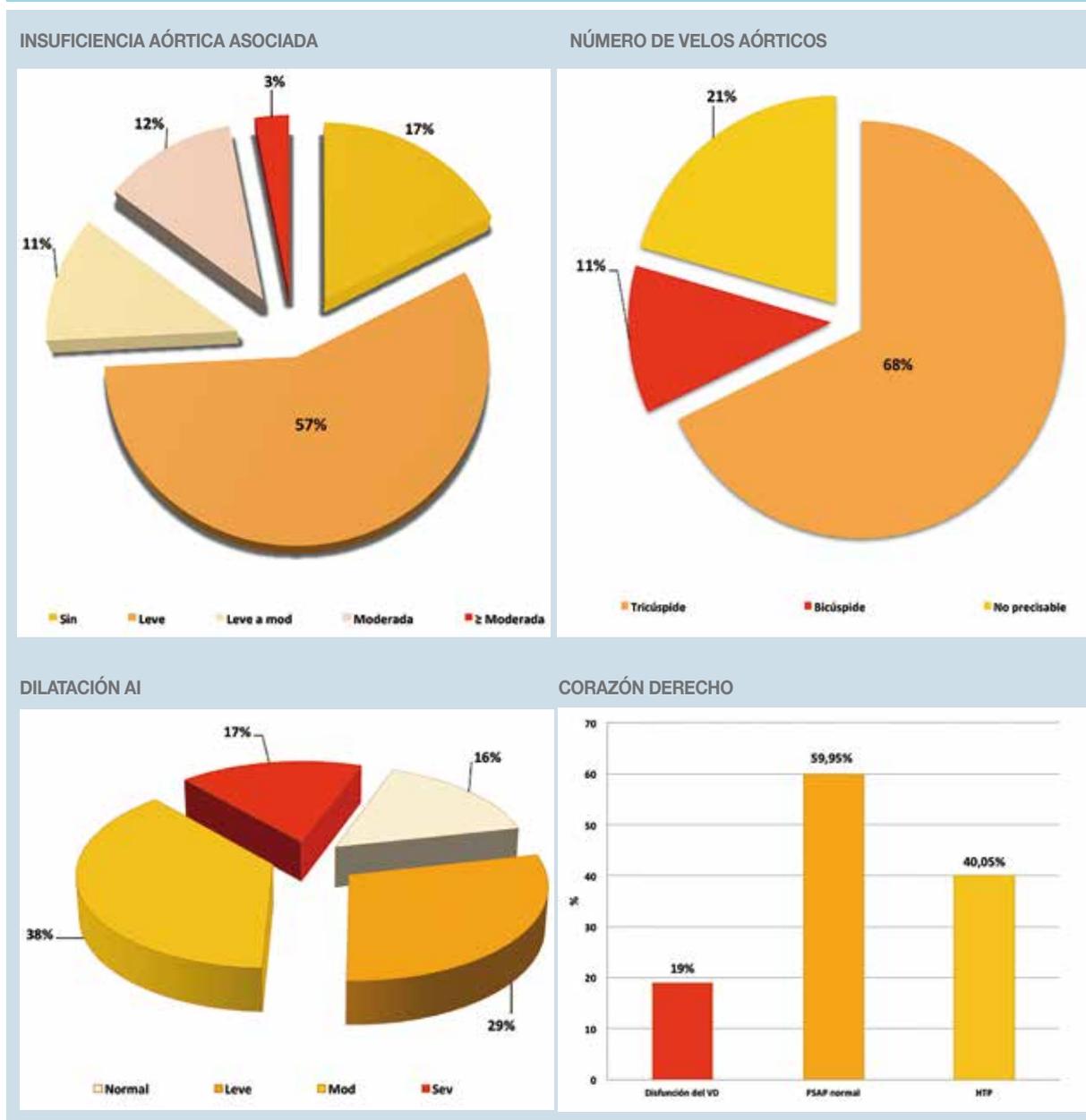
subgrupos, uno con GM bajo (<40 mmHg) y el otro con GM alto ( $\geq$  40 mmHg). Entre estos subgrupos se evaluaron las diferencias de las variables biodemográficas y ecocardiográficas registradas. Para establecer diferencias entre dichas variables se utilizó el programa R y las pruebas de t-student con 2 colas y tablas de contingencias con la prueba de Chi cuadrado según correspondía, se consideró significativo un alfa (p) < 0.05 y altamente significativo <0.01.

### Resultados:

Un total de 1.281 pacientes cumplieron el criterio de una AVA <1.0 cm<sup>2</sup>. Se registraron 1747 ETT (considerando los ETT de control), lo que resultó en un promedio de



Figura 4. Resumen gráfico de los principales hallazgos ecocardiográficos



AI: Aurícula izquierda. HTP: Hipertensión pulmonar. VD: Ventriculo derecho.

1.36 estudios por paciente. Variables bio-demográficas: mujeres 51.4% (n 659), hombres el 48.6% (n 622), promedio de edad  $71.8 \pm 13$  años. Las principales características ecocardiográficas se resumen en la tabla 1 y figura 4. La prevalencia de DAG para la serie total fue de 42.53% (n 542) y para los pacientes con FEp de 36.3% (n 403). Respecto al remodelado ventricular los hombres presentaron más remodelado concéntrico que las mujeres

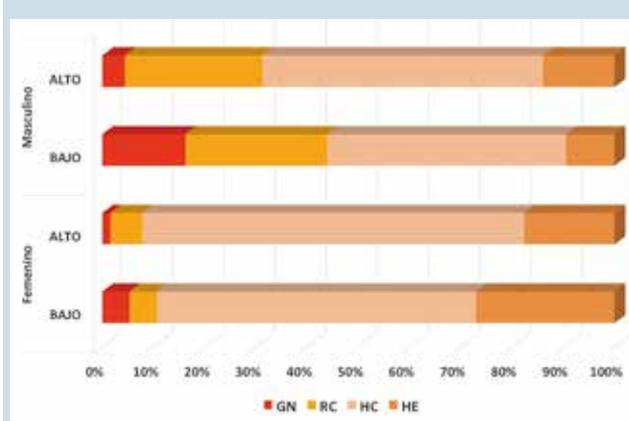
y estas últimas presentaron más hipertrofia, tanto concéntrica como excéntrica (Gráfico 1). En cuanto al análisis de los factores asociados a cada subgrupo según GM bajo o alto, los resultados más significativos se resumen en la tabla 2, gráfico 1 y gráfico 2.

### Conclusiones:

La EAS en nuestro medio se observa, principalmente,

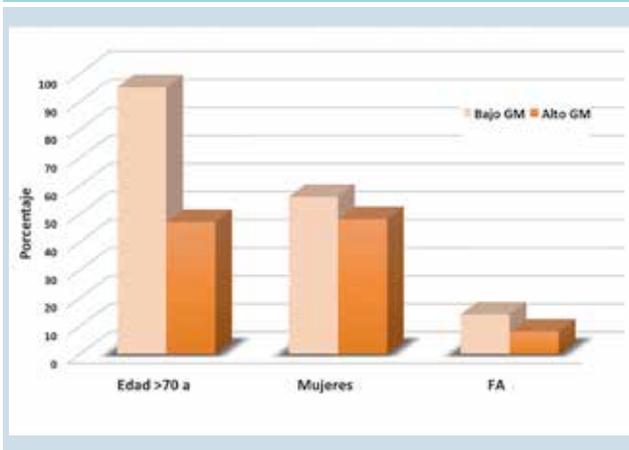


Gráfico 1. Remodelado ventricular izquierdo según gradiente y género.



GN: Geometría normal. RC: Remodelado concéntrico. HC: Hipertrofia concéntrica. HE: Hipertrofia excéntrica.

Gráfico 2. Principales variables asociadas a bajo gradiente



en personas mayores, similar en hombres y mujeres, con válvula de tres velos y su patrón ecocardiográfico típico es un VI remodelado con hipertrofia concéntrica, FE<sub>p</sub>, disfunción diastólica tipo 1 y sin otras valvulopatías significativas asociadas. La prevalencia de DAG en nuestra serie es similar a lo reportado por series internacionales, ocurriendo aproximadamente en 4 de cada 10 pacientes. En relación a los factores asociados a bajo gradiente con FE<sub>p</sub>, estos son; sexo femenino, edad avanzada y fibrilación auricular. Para el resto de los factores que han sido clásicamente asociados a bajo gradiente con FE<sub>p</sub> como: insuficiencia mitral o tricuspídea significativa, estenosis mitral severa, disfunción sistólica del VD y disfunción diastólica severa, en esta serie no se encontraron diferencias significativas.

## Discusión:

El presente registro recopila la experiencia de los últimos 17.5 años sobre EAS, los hallazgos bio-demográficos y de morfología y función del VI están en línea con lo reportado por series internacionales<sup>19</sup>. Sin embargo, en cuanto a los factores asociados a bajo gradiente solo encontramos coincidencias en el género femenino, la edad avanzada y la presencia de fibrilación auricular, cabe destacar que este último factor tiene una fuerte e independiente asociación a bajo gradiente<sup>19, 20</sup>. En cuanto a los otros factores asociados antes mencionados que en nuestra serie no se encontró diferencia significativa, cabe mencionar que tuvieron un bajo número y posiblemente baja representación en nuestro registro. Otro aspecto relevante es que no consideramos estratificar los pacientes por flujo transvalvular en bajo flujo ( $\leq 35$  ml/m<sup>2</sup>) y flujo conservado ( $> 35$  ml/m<sup>2</sup>), debido a que el bajo flujo es consecuencia de una patología (insuficiencia mitral severa, disfunción ventricular izquierda, fibrilación auricular, entre otros ya mencionados) y no un problema en sí mismo. Más aún el corte arbitrario en 35 ml/m<sup>2</sup> si bien esta validado como un predictor de mortalidad<sup>21</sup>, es cuestionado como punto de corte de normalidad<sup>21</sup>, debido entre otros elementos a que el flujo disminuye con la edad<sup>22</sup>. Existe por consiguiente la atractiva propuesta de reemplazar dicha variable por un factor que integre el período eyectivo del ventrículo izquierdo, como es el flujo promedio transvalvular por segundo<sup>23</sup>, proponiendo un corte bajo 200 ml/s para discriminar bajo flujo<sup>5, 24</sup>. No obstante, esta disyuntiva, es el gradiente medio disminuido la variable relevante que al asociarse a una AVA  $< 1.0$  cm<sup>2</sup> ( $< 0.6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) genera incertidumbre de si estamos frente a una EA severa o moderada como se hemos planteado. Finalmente, el evidenciar la magnitud del problema denominado DAG e identificar sus factores asociados, contribuye a superar inconsistencias de la cuantificación en EAS e indicar la terapia adecuada, sin privar la opción de un recambio valvular a pacientes con AVA  $< 1.0$  cm<sup>2</sup> independiente del gradiente medio asociado, circunstancia que ha sido reportada<sup>25</sup>.

## Limitaciones:

Nuestra serie tiene la limitación de todo registro descriptivo, al recopilar información de exámenes ya realizados y no poder comprobar todas las mediciones. Asimismo, existían estudios con información incompleta. Otro aspecto relacionado con el gran intervalo de tiempo de nuestra serie ( $> 17$  años) es el avance en la tecnología de los equipos de ecocardiografía que permiten obtener re-



gistros más precisos y de mejor calidad y la evolución de las guías clínicas de cuantificación ecocardiográfica con los años, sin embargo cabe señalar que los criterios de EAS se han mantenido constantes y que si bien la descripción de la EAS paradójica es relativamente nueva, la definición de EAS con bajo gradiente data de los años

1980<sup>26</sup>. Otra arista no explorada y relevante es que no tenemos registro de la impedancia valvulo-arterial de cada examen, elemento importante a considerar cuando es la postcarga elevada la responsable del bajo gradiente transvalvular. En último lugar estamos trabajando para completar las curvas de sobrevida en los grupos descritos.

## Referencias

1. CARABELLO BA, PAULUS WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373:956–66.
2. NISHIMURA RA, OTTO CM. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017. 1-123 p.
3. BAUMGARTNER H, HUNG J, BERMEJO J, CHAMBERS JB, EDVARSDEN T, GOLDSTEIN S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:372–92.
4. MINNERS J, ALLGEIER M, GOHLKE-BAERWOLF C, KIENZLE RP, NEUMANN FJ, JANDER N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1043–8.
5. CLAVEL M-A, BURWASH IG, PIBAROT P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:185–202.
6. FLACHSKAMPF FA. Severe aortic stenosis with low gradient and apparently preserved left ventricular systolic function - Under-recognized or overdiagnosed? *Eur Heart J*. 2008;29:966–8.
7. HACHICHA Z, DUMESNIL JG, BOGATY P, PIBAROT P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher after-load and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856–64.
8. NISHIMURA R A, OTTO CM, BONOW RO, CARABELLO B A, ERWIN JP, GUYTON R A, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438–88.
9. DUMESNIL JG, PIBAROT P, CARABELLO B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: Implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:281–9.
10. TANDON A, GRAYBURN PA. Imaging of Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:184–95.
11. PIBAROT P, CLAVEL MA. Management of paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: Need for an integrated approach, including assessment of symptoms, hypertension, and stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:67–71.



12. BAUMGARTNER H, HUNG J, BERMEJO J, CHAMBERS JB, EVANGELISTA A, GRIFFIN BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1–23.
13. CAPOULADE R, LE VEN F, CLAVEL M, DUMESNIL J, ARSENAULT M, DAHOU A, et al. Which Are the Best Cut-Point Value of Aortic Valve Area and Gradient to Predict Outcomes in Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol.* 2013;29:S158.
14. MALOUF J, LE TOURNEAU T, PELLIKKA P, SUNDT TM, SCOTT C, SCHAFF H V., et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: Determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1421–7.
15. BERTHELOT-RICHER M, PIBAROT P, CAPOULADE R, DUMESNIL JG, DAHOU A, THEBAULT C, et al. Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity: Echocardiographic Predictors of Survival Benefit Associated With Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:797–805.
16. ABBAS AE, FRANNEY LM, GOLDSTEIN J, LESTER S. Aortic valve stenosis: to the gradient and beyond—the mismatch between area and gradient severity. *J Interv Cardiol.* 2013;26:183–94.
17. ZOGHBI WA, ENRIQUEZ-SARANO M, FOSTER E, GRAYBURN PA, KRAFT CD, LEVINE RA, et al. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777–802.
18. LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, AFILALO J, ARMSTRONG A, ERNANDE L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–71.
19. ELEID MF, SORAJJA P, MICHELENA HI, MALOUF JF, SCOTT CG, PELLIKKA PA. Flow-Gradient Patterns in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction: Clinical Characteristics and Predictors of Survival. *Circulation.* 2013;128:1781–1789.
20. LEONG DP, PIZZALE S, HAROUN MJ, YAZDAN-ASHOORI P, LADAK K, SUN YY, et al. Factors Associated with Low Flow in Aortic Valve Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29:158–65.
21. ELEID MF, SORAJJA P, MICHELENA HI, MALOUF JF, SCOTT CG, PELLIKKA PA. Survival by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis. *Heart.* 2015;101:23–9.
22. STRAIT J, LAKATTA E. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8:143–64.
23. DEFILIPPI CR, WILLETT DL, BRICKNER ME, APPLETON CP, YANCY CW, EICHHORN EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol.* 1995;75:191–4.
24. CHAHAL NS, DRAKOPOULOU M, GONZALEZ-GONZALEZ AM, MANIVARMANE R, KHATTAR R, SENIOR R. Resting Aortic Valve Area at Normal Transaortic Flow Rate Reflects True Valve Area in Suspected Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:1133–9.
25. TANIGUCHI T, MORIMOTO T, SHIOMI H, ANDO K, KANAMORI N, MURATA K, et al. High- Versus Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Demographics, Clinical Outcomes, and Effects of the Initial Aortic Valve Replacement Strategy on Long-Term Prognosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10.
26. CARABELLO BA, GREEN LH, GROSSMAN W, COHN LH, KOSTER JK, COLLINS JJ. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation.* 1980;62:42–8.



## Investigación Básica

# Espironolactona aumenta los niveles circulantes de angiotensina-(1-9) y revierte el remodelado cardíaco en la hipertensión arterial experimental

María Paz Ocaranza, Jackeline Moya, Patricio Araos, David Mondaca, Jorge E Jaill

División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Financiamiento: Fondef D1111122 (MPO, JEJ), FONDECYT 1085208 y 1121060 (JEJ, MPO) y FONDAP 15130011 (MPO)

Recibido el 20 de julio 2017 / Aceptado el 26 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 106-115

**Resumen:** Previamente hemos demostrado que la eficacia de enalapril, candesartán y de fasudil –inhibidor de la vía RhoA/ROCK,- en el tratamiento del remodelado cardíaco en la hipertensión (HTA) e infarto al miocardio está mediada por aumento en los niveles circulantes del péptido vasoactivo angiotensina [Ang]-(1-9). Sin embargo, no hay información disponible si el antagonista del receptor de mineralocorticoide, espironolactona (espiro) disminuye el remodelado cardíaco aumentando los niveles circulantes de Ang-(1-9). El objetivo de este trabajo fue determinar si espironolactona disminuye el remodelado cardíaco aumentando los niveles circulantes de Ang-(1-9) en la hipertensión arterial experimental.

**Métodos.** Estudio comparativo de 3 grupos experimentales. Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho (150 ± 10 grs) unifrectomizadas tratadas con desoxicorticosterona (DOCA, 60mg/Kg 2 veces sem, im) por 6 semanas. Como controles (Sham) se usaron ratas unifrectomizadas. A partir de la 3° semana las ratas DOCA con HTA > 140 mmHg fueron randomizadas a recibir vehículo o espiro (100 mg/kg día, gavage) por 3 sem. Al finalizar el tratamiento se determinó la presión arterial sistólica (PAS), masa corporal, peso del corazón (PC) y masa cardíaca relativa al largo de la tibia (MCR, mg ventrículos/LT\*100). El grado de hipertrofia cardiomiocitaria se determinó midiendo el área y perímetro de los cardiomiocitos y la fibrosis por el contenido de colágeno en cortes teñidos con rojo picrosirio. Re-

sultados (promedio ± ES):

	Sham	DOCA	DOCA+Espiro
N	8	8	8
MC (g)	414(29)*	351(17)	322(11)
PAS (mmHg)	119(7)	198(11)**	126(1)#
MCR (mg/cm)	0.29(0.01)	1.80(0.80)**	0.36(0.01)#
Área cardiomiocitos (um <sup>2</sup> )	231(1)	537(4)**	312(1)#
Colágeno cardíaco (%)	2.9(0.1)	16.5(1.1)**	4.7(0.4)#
Ang-(1-9) pg/mL	46.4(1.4)	41.7(7.1)	221.1(51.8)#

\*p < 0.05 vs DOCA y DOCA+Espiro, \*\*p < 0.05 vs Sham, #p < 0.05 vs DOCA y Sham (post-ANOVA).

**Conclusión:** Espironolactona disminuye la PAS y aumenta los niveles circulantes de Ang-(1-9). Este aumento en los niveles circulantes de Ang-(1-9) se asocia con una disminución significativa de la hipertrofia y la fibrosis cardíaca hipertensiva. Este nuevo efecto de espironolactona en los niveles circulantes de Ang-(1-9), - péptido vasoactivo de la vía paralela del sistema renina-angiotensina-aldosterona,- podría contribuir al efecto antihipertensivo y disminución del daño cardíaco en la hipertensión y remodelamiento cardiovascular y renal patológico. Estos hallazgos pueden tener relevancia terapéutica en términos que Ang-(1-9) podría disminuir el daño cardiovascular patológico.

### Correspondencia:

Dra. María Paz Ocaranza,  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.  
Facultad de Medicina. P. Universidad Católica de Chile.  
Teléfono: +562-23543407, Fax: +562-26321924.  
mocaranz@med.puc.cl



## Spirolactone increases circulating levels of Angiotensin-(1-9) and reverts cardiac remodeling in experimental hypertension

We have previously demonstrated that the efficacy of enalapril, candesartan and fasudil,- RhoA / ROCK inhibitor-, in the treatment of cardiac remodeling in hypertension (HT) and myocardial infarction is mediated by an increase in circulating levels of the vasoactive peptide angiotensin (Ang) -(1-9). However, it is not known whether the mineralocorticoid receptor antagonist, spironolactone (spiro) decreases cardiac remodeling by increasing the circulating levels of Ang- (1-9). The aim of this study was to determine whether spironolactone decreases cardiac remodeling by increasing circulating levels of Ang-(1-9) in experimental hypertension.

**Methods.** Comparative study of 3 experimental groups. Unifrectomized male Sprague Dawley rats (150 ± 10 grams) were treated with deoxycorticosterone (DOCA, 60 mg / kg 2 times a week, im) for 6 weeks. Unifrectomized rats were used as controls (Sham). At 3rd week after surgery, DOCA rats with HTA > 140 mmHg were randomized to receive vehicle or spironolactone (Spiro, 100 mg / kg day, gavage) for 3 weeks. At the end of treatment, systolic blood pressure (SBP), body mass (BM), heart weight (HW) and relative cardiac mass to the tibia length (MCR, mg ventricles / LT \* 100) were determined. The degree of cardiomyocyte hypertrophy was determined by measuring the area and perimeter of cardiomyocytes and fibrosis by collagen content in sections stained with picosirius red.

Results (mean ± ES):

	Sham	DOCA	DOCA+ Spiro
N	8	8	8
BM (g)	414(29)*	351(17)	322(11)
SBP (mmHg)	119(7)	198(11)**	126(1)#
RCM (mg/cm)	0.29(0.01)	1.80(0.80)**	0.36(0.01)#
Cardiomyocytes' (um2)	231(1)	537(4)**	312(1)#
Cardiac Collagen (%)	2.9(0.1)	16.5(1.1)**	4.7(0.4)#
Ang-(1-9) pg/mL	46.4(1.4)	41.7(7.1)	221.1(51.8)#

\*p< 0.05 vs DOCA y DOCA+Spiro, \*\*p< 0.05 vs Sam, #p<0.05 vs DOCA y Sham (post-ANOVA)

**Conclusion:** Spirolactone decreases systolic blood pressure and increases circulating levels of Ang-(1-9). This increase in circulating levels of Ang-(1-9) was associated with a significant decrease in hypertrophy and hypertensive cardiac fibrosis. This new effect of spironolactone on the circulating levels of Ang-(1-9) - vasoactive peptide of the parallel pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system - could contribute to the antihypertensive effect and decrease of cardiac damage in HT and cardiovascular remodeling and renal disease. These findings may have therapeutic relevance supporting that Ang-(1-9) may decrease pathologic cardiovascular damage.

**Keywords:** spironolactone; aldosterone; renin angiotensin aldosterone system; hypertension; angiotensin-(1-9); cardiac remodeling.



## Introducción:

El tratamiento antihipertensivo actual, enfocado sobre diversas vías y mecanismos fisiopatológicos y celulares que regulan y normalizan la presión arterial elevada, disminuye la progresión del daño de órganos blanco y reduce en forma muy importante la incidencia de accidentes cerebrovasculares, de insuficiencia cardíaca y de insuficiencia renal. Sin embargo, con los mejores tratamientos antihipertensivos disponibles, en los pacientes hipertensos con mayor riesgo y remodelado cardiovascular (CV), este riesgo no se modifica sustancialmente a pesar de reducir las cifras de presión arterial y se le ha denominado también riesgo residual en la hipertensión (HTA).<sup>1</sup>

Por esta razón, en la actualidad uno de los desafíos terapéuticos importantes en la HTA está en identificar mecanismos que además de normalizar las cifras tensionales produzcan remodelado reverso con mayor eficacia respecto del tratamiento actual. En este sentido, el recientemente descubierto eje fisiopatológico constituido por la enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA2), angiotensina [Ang]-(1-7), Ang-(1-9) y alamanina, contrarresta los efectos vasoconstrictores, retenedores de sodio y pro remodelado del eje clásico renina-Ang II-aldosterona (SRAA) y podría constituir una alternativa más eficaz en el tratamiento de la HTA.<sup>2</sup>

El nonapéptido endógeno Ang-(1-9) se produce a través de la hidrólisis de Ang I por acción de la enzima ECA2 y puede hidrolizarse a Ang-(1-7) por acción de la ECA.<sup>3</sup> En comparación con Ang-(1-7) – que posee un receptor específico, el receptor Mas -, Ang-(1-9) tiene una vida media más prolongada.<sup>4,5</sup>

Previamente, observamos que la administración de Ang-(1-9) redujo la presión arterial (PA) en ratas hipertensas por infusión de Ang II y también en el modelo de Goldblatt.<sup>6</sup> Ang-(1-9) además mejoró significativamente la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI, evaluada con ecocardiografía) y la función endotelial en arterias mesentéricas de pequeño diámetro. Además, disminuyó la hipertrofia cardíaca y de la pared y aórtica, la fibrosis, el estrés oxidativo, el colágeno y los niveles del factor de crecimiento transformante  $\beta$ -1 en aorta y en la pared del VI.<sup>6</sup> En los experimentos mencionados, los efectos antihipertensivo y anti remodelado de Ang-(1-9) fueron mitigados por la administración conjunta del bloqueador del receptor de angiotensina I tipo 2 PD123319, pero no por la coadministración del antagonista del receptor Mas A779 (el receptor de angiotensina 1-7),<sup>4</sup> lo que señala que Ang (1-9) no actúa a través del receptor Mas. La administración de Ang-(1-9) también disminuyó los niveles

de Ang II, la actividad de la ECA y el estrés oxidativo en la pared aórtica y el ventrículo izquierdo y aumentó los niveles mRNA de la óxido nítrico sintasa endotelial en la aorta, así como los niveles de nitrato en plasma.<sup>4</sup>

Por otro lado, desde el punto de vista clínico, además del sistema simpático y del SRAA, el rol de aldosterona y del bloqueo del receptor de mineralocorticoide en el tratamiento de la HTA es cada vez más relevante. En el reciente estudio randomizado a doble ciego Pathway-2 (ensayo cruzado, controlado con placebo) en pacientes hipertensos resistentes a 3 fármacos (IECA/ARAI, calcio antagonista y una tiazida), todos los pacientes recibieron espironolactona (Espiro, 25–50 mg/d), doxazosina de liberación prolongada (4–8 mg/d), y bisoprolol (5–10 mg/d), en forma secuencial durante 12 semanas cada uno.<sup>7</sup> Los resultados mostraron que espironolactona fue mucho más efectiva que los otros 2 fármacos en reducir la presión arterial en pacientes hipertensos resistentes con el esquema A+C+D de base<sup>7</sup>, actuando principalmente a través de la retención de sodio en estos pacientes.

Al momento no existe información respecto del efecto de espironolactona sobre los niveles de Ang (1-9) en la HTA. En el presente trabajo hemos planteado la hipótesis de que los niveles de Ang (1-9) aumentan con espironolactona lo que podría constituir un mecanismo antihipertensivo y de anti remodelado cardiovascular adicional de este grupo de fármacos. De acuerdo con lo anterior el objetivo de este estudio fue determinar si espironolactona aumenta los niveles circulantes de Ang-(1-9) a la par que disminuye el remodelado cardíaco en la hipertensión arterial experimental.

## Métodos:

La presente investigación corresponde a un subestudio dentro de un trabajo orientado a evaluar el efecto de los diuréticos sobre la activación de Rho kinasa y la expresión de genes que promueven el remodelado y estrés oxidativo a nivel tisular en la pared aórtica de ratas hipertensas<sup>8</sup> y del que se ha conservado plasma, suero y tejidos para análisis posteriores.

Este estudio en animales, se realizó de acuerdo con la “Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio” publicada por el “National Hatch Institute” (NIH N° 85-23, 1985) y fue aprobada por la Comisión de Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

**1.- Modelo experimental.** Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho ( $150 \pm 10$  grs) unifrectomizadas tratadas



con desoxicorticosterona (DOCA, 60mg/Kg 2 veces por semana, im) por 6 semanas. Como controles (Sham) se usaron ratas unifrectomizadas. A partir de la 3<sup>o</sup> semana las ratas DOCA con HTA > 140 mmHg fueron randomizadas a recibir vehículo o espiro (100 mg/kg día, gavage) por 3 semanas. Al finalizar el tratamiento se determinó la presión arterial sistólica (PAS) y masa corporal (MC). Posteriormente los animales fueron sacrificados.<sup>8</sup>

**2.- Presión arterial sistólica (PAS).** Se utilizó el método pletismográfico en la cola de los animales una vez por semana por investigadores ciegos al tratamiento.<sup>9</sup>

**3.- Obtención del tejido ventricular:** Los animales fueron anestesiados con HCl/xilazina [35 y 7 mg/kg i.p., respectivamente]. El corazón fue extraído y lavado en suero fisiológico, donde una parte del ventrículo fue fijado en Bouin por 12 h y posteriormente incluido en parafina. El resto del tejido fue conservado a -80°C.<sup>10</sup>

**4.- Evaluación de la hipertrofia cardíaca.** Se evaluó a). **Masa cardíaca relativa (MCR, g/cm)**, mediante la relación entre la masa del corazón (g) excluidas ambas aurículas) y el largo de la tibia (LT, cm).<sup>8</sup> b). **Morfometría de cardiomiocitos.** Cortes transversales de la porción media del corazón (ambos ventrículos) de 5 μm grosor fueron teñidos con tinción de hematoxilina-eosina, para ser analizados mediante microscopía de luz (Nikon Eclipse E400). Las imágenes fueron obtenidas con cámara Nikon DS Fi1 y proyectadas a un monitor para su posterior análisis mediante el software NIS-Element BR en el cual se midió el área (μm<sup>2</sup>) y perímetro (μm) de los cardiomiocitos. Se analizaron al menos 100 células por animal de estudio, las cuales se ingresaron como células individuales al análisis estadístico.<sup>10</sup>

**5.- Evaluación de la Fibrosis del ventrículo izquierdo (VI).** Para evaluar la fibrosis intersticial, cortes transversales de la porción media del corazón de 5 μm grosor fueron teñidos con rojo picosirio (Sirius Red 0.1% en ácido pícrico saturado), para ser analizados con microscopía de luz (Nikon Eclipse E400). Las imágenes fueron captadas con cámara Nikon DS Fi1 y proyectadas a un monitor para la obtención de las imágenes mediante el software NIS-Element BR. Para la evaluación de la fibrosis, el VI se dividió en 2 zonas para el análisis: miocardio y subendocardio, en los cuales se cuantificó el porcentaje de colágeno presente en estas zonas con un software computacional en plataforma Matlab con una aplicación diseñada

exclusivamente para este análisis. Para el porcentaje de colágeno miocárdico se analizaron al menos 32 imágenes de la zona por animal de estudio. De igual manera, para determinar el porcentaje de colágeno subendocárdico se analizaron al menos 20 imágenes de la zona por cada animal de estudio.<sup>11</sup> El porcentaje de colágeno total se determinó mediante la suma del % de colágeno miocárdico + % de colágeno subendocárdico.<sup>11</sup>

**6.- Niveles circulantes de Ang II y Ang-(1-9):** Ambos péptidos se midieron por medio de un kit de ELISA comercial.

**7. Análisis estadístico:** Los datos obtenidos se expresaron como promedio ± DE. Los grupos experimentales fueron constituidos por 8 animales por grupo experimental. Para las comparaciones se usó análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de prueba Newman-Keuls. Análisis de correlaciones se realizaron por el método de Pearson. Se utilizó el programa estadístico SPSS 20.0. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

### Resultados:

**1.- PAS y masa corporal (MC).** En las ratas del grupo control unifrectomizado se obtuvo un promedio de PAS de 119±7 mmHg (Tabla 1). Las ratas DOCA mostraron un aumento significativo de la PAS (198± 11), respecto al grupo control sham (119±7, Tabla 1). Las ratas hipertensas DOCA que recibieron espiro mostraron una disminución significativa de la PAS vs las ratas DOCA+vehículo (126±1 vs. 198±11, respectivamente). La espiro administrada a partir de la tercera semana post cirugía disminuyó significativamente la PAS. Sin embargo, espiro no logró disminuir la PAS de las ratas DOCA al nivel de la PAS de las ratas sham (Tabla 1). La MC mostró diferencias significativas entre los grupos experimentales DOCA+

Tabla 1. Masa corporal, presión arterial sistólica y masa cardíaca relativa

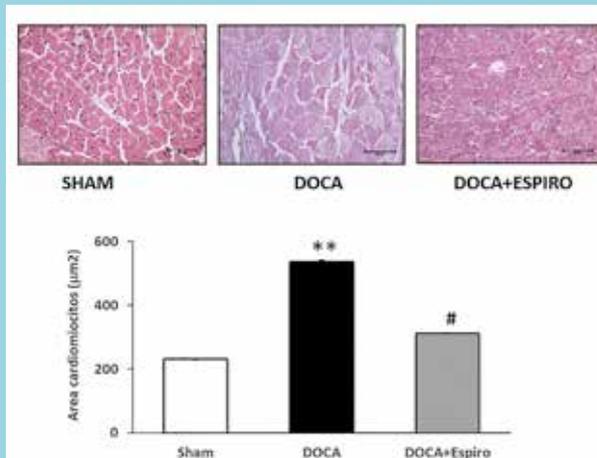
	Sham	DOCA	DOCA+Espiro
N	8	8	8
MC (g)	414 ± 29*	351 ± 17	322 ± 11
PAS (mmHg)	119 ± 7	198 ± 11**	126 ± 1#
MCR (mg/cm)	0,29 ± 0,01	1,80 ± 0,80**	0,36 ± 0,01#

Se indican promedio ± DE. MC: masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, MCR: masa cardíaca respecto al largo de tibia. \* $p < 0,05$  vs DOCA y DOCA+Espiro, \*\* $p < 0,05$  vs Sham, # $p < 0,05$  vs DOCA y Sham (post-ANOVA).

vehículo y DOCA + Espiro versus Sham (Tabla I). El tratamiento con espiro no mejoró la caída de la MC de las ratas DOCA (Tabla I).

**2.- Hipertrofia cardíaca.** A). La MCR al largo de la tibia fue significativamente superior en el grupo DOCA respecto al grupo Sham ( $1,80 \pm 0,80$  vs  $0,29 \pm 0,01$  gr,  $p < 0,05$ ). El tratamiento con espiro logró regresar significativamente la hipertrofia cardíaca de las ratas DOCA ( $0,36 \pm 0,01$  vs  $1,80 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ , respectivamente). Espiro no logró disminuir la MCR al nivel de las ratas controles (Tabla I). b) **Hipertrofia cardiomiocitaria.** En las ratas hipertensas DOCA se observó un aumento significativo en el área y perímetro de los cardiomiocitos respecto a las ratas controles sham (Figura 1). El tratamiento con espiro logró disminuir la hipertrofia del cardiomiocito, sin embargo, esta disminución no logró alcanzar el área y perímetro de las ratas sham. (Figura 1).

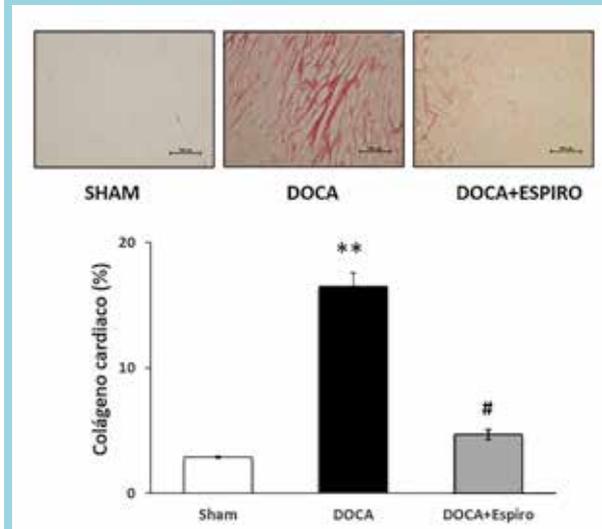
Figura 1



*Espirinolactona disminuye la hipertrofia cardiomiocitaria en la hipertensión arterial experimental. Ratas hipertensas renina independiente recibieron vehículo o espirinolactona por 3 semanas tal como se describe en Materiales y Métodos. Como controles se usaron ratas sham (operación ficticia) (a). Cortes transversales representativos de corazón teñidos con hematoxilina-eosina (400X, escala barra 50 µm) de ratas hipertensa+ vehículo, hipertensa+espiro y rata Sham (control, operación ficticia). (b). Cuantificación del área de los cardiomiocitos según se describe en Materiales y Métodos. Se grafican los promedios  $\pm$  DE. \* $p < 0,05$  vs DOCA y DOCA+Espiro, \*\* $p < 0,05$  vs Sham, # $p < 0,05$  vs DOCA y Sham (post-ANOVA).*

**3.- Fibrosis del VI.** El contenido de colágeno aumentó un 470% en las ratas hipertensas DOCA respecto a su grupo control (Figura 2). El tratamiento con espiro disminuyó significativamente el contenido de colágeno de las ratas DOCA en un 71,5% (Figura 2).

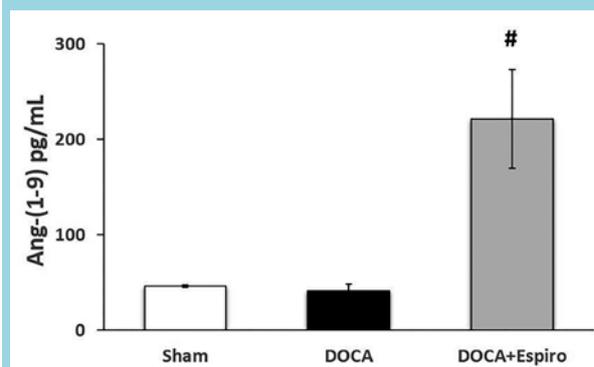
Figura 2



*Espirinolactona disminuye la fibrosis cardíaca en la hipertensión arterial experimental. Ratas hipertensas renina independiente recibieron vehículo o espirinolactona por 3 semanas tal como se describe en Materiales y Métodos. Como controles se usaron ratas sham (operación ficticia). (a). Cortes transversales representativos de corazón teñidos con rojo Ponceau tal como se describe en Materiales y Métodos. (b). Cuantificación del contenido de colágeno total según se describe en Materiales y Métodos. Se grafican los promedios  $\pm$  DE. \* $p < 0,05$  vs DOCA y DOCA+Espiro, \*\* $p < 0,05$  vs Sham, # $p < 0,05$  vs DOCA y Sham (post-ANOVA).*

**4.- Niveles circulantes de Ang-(1-9).** No se encontraron diferencias entre los niveles circulantes de Ang-(1-9) entre las ratas sham y DOCA. Sin embargo, la administración de espiro aumento de manera significativa (430%) los niveles circulantes de Ang-(1-9) (Figura 3).

Figura 3

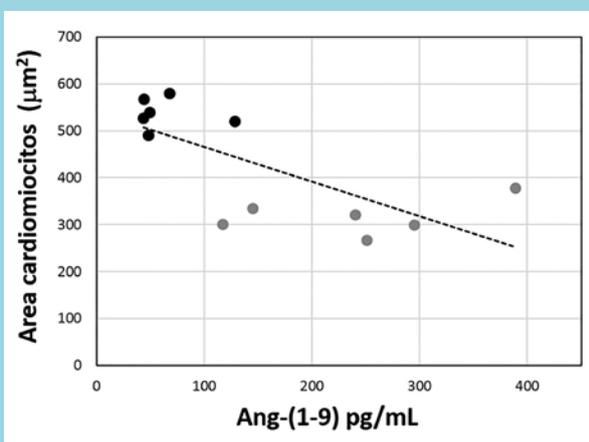


*Niveles circulantes de Angiotensina-(1-9) en la hipertensión arterial experimental. Ratas hipertensas renina independiente recibieron vehículo o espirinolactona por 3 semanas tal como se describe en Materiales y Métodos. Como controles se usaron ratas sham (operación ficticia). Se grafican los promedios  $\pm$  DE. \* $p < 0,05$  vs DOCA y DOCA+Espiro, \*\* $p < 0,05$  vs Sham, # $p < 0,05$  vs DOCA y Sham (post-ANOVA).*



**5.- Relación entre área de los cardiomiocitos y niveles circulantes de Ang-(1-9).** Estas relaciones se evaluaron correlacionando los niveles circulantes de Ang-(1-9) con el área de los cardiomiocitos de los grupos DOCA y DOCA + espiro (Figura 4). Se observó un nivel de correlación inversa y significativa entre el área de los cardiomiocitos y los niveles circulantes de Ang-(1-9) ( $r = -0.612$ ,  $p < 0,05$ , Figura 4).

Figura 4



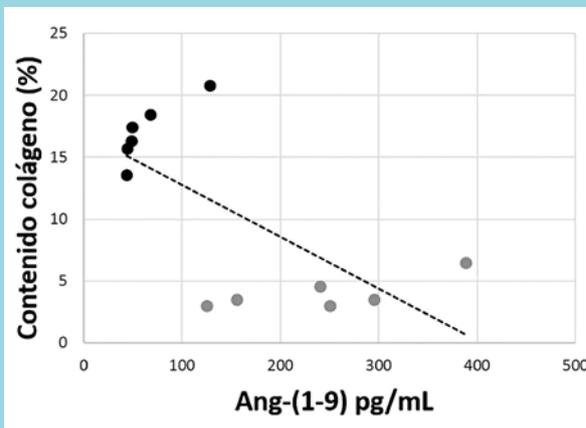
Relación entre los niveles circulantes de Ang-(1-9) y el área de los cardiomiocitos en la hipertensión arterial experimental. Ratas hipertensas renina independiente recibieron vehículo o espironolactona por 3 semanas tal como se describe en Materiales y Métodos. La correlación entre el cambio en el área de los cardiomiocitos y los niveles circulantes de Ang-(1-9) de las ratas DOCA y DOCA+espiro se determinaron simultáneamente ( $r = -0.612$ ,  $p < 0,05$ ). Para las correlaciones se usó método de Pearson con el programa estadístico SPSS 10.0. Simbología: • : ratas DOCA, ◐ : ratas DOCA+espiro.

**6.- Relación entre fibrosis ventricular izquierda y niveles circulantes de Ang-(1-9)** El análisis de la relación entre la fibrosis ventricular izquierda y los niveles plasmáticos de Ang-(1-9) de las ratas DOCA y DOCA+ espiro mostraron correlación inversa y significativa ( $r = -0,607$ ,  $p < 0,05$ , Figura 5).

### Discusión:

**El principal resultado** de este estudio ha sido el hallazgo de que en un modelo de HTA experimental, la administración del bloqueador del receptor de mineralocorticoide espironolactona, junto con normalizar las cifras de presión arterial, aumentó significativamente (en 4 veces) los niveles circulantes de Ang-(1-9). Esta es la primera observación reportada del efecto de espironolactona sobre los niveles de Ang-(1-9) en hipertensión arterial. El aumento de Ang-(1-9) inducido por espironolactona se

Figura 5



Relación entre los niveles circulantes de Ang-(1-9) y el contenido de colágeno cardíaco en la hipertensión arterial experimental. Ratas hipertensas renina independiente recibieron vehículo o espironolactona por 3 semanas tal como se describe en Materiales y Métodos. La correlación entre el cambio en el contenido de colágeno cardíaco y los niveles circulantes de Ang-(1-9) de las ratas DOCA y DOCA+espiro se determinaron simultáneamente ( $r = -0,607$ ,  $p < 0,05$ ). Para las correlaciones se usó método de Pearson con el programa estadístico SPSS 10.0. Simbología: • : ratas DOCA, ◐ : ratas DOCA+espiro

correlacionó con la regresión del remodelado cardíaco hipertensivo, específicamente hipertrofia ( $r = -0.612$ ,  $p < 0,05$ ) y fibrosis cardíaca ( $r = 0,607$ ,  $p < 0,05$ ) en este modelo experimental de HTA severa, efecto conocidos del uso de espironolactona en hipertensión arterial.<sup>12</sup>

Los primeros antecedentes respecto a la participación del eje ECA2-Ang-(1-9) en la regresión del remodelado cardíaco fue aportada por nuestro Laboratorio.<sup>9</sup> Al respecto, estudios realizados en el modelo experimental de infarto al miocardio (IAM) a las 8 semanas post-cirugía mostraron un aumento de la actividad de ECA y de los niveles de Ang II y una disminución de la actividad de ECA2 y de los niveles circulantes de Ang-(1-9).<sup>9</sup> Estos cambios favorecieron la fibrosis miocárdica en el área no infartada medida por la fracción volumétrica de colágeno y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) patológica.<sup>9</sup> La inhibición de la ECA con enalapril previno la disminución de la actividad de ECA2 y aumentó significativamente los niveles circulantes de Ang-(1-9).<sup>9</sup> Estos resultados sugirieron una interacción entre ECA y ECA-2 en el remodelado miocárdico post IAM como también que la Ang-(1-9) más que la Ang-(1-7) actuarían como un contra regulador de la Ang II.<sup>9</sup>

Estudios posteriores mostraron también que el tratamiento crónico de ratas infartadas con candesartán aumentó los niveles circulantes de Ang-(1-9). Además solo los niveles circulantes de Ang-(1-9) y no de Ang II y Ang-



(1-7) correlacionaron de manera inversa con el desarrollo de HVI medida como masa cardíaca relativa y contenido de total de proteínas ventriculares.<sup>10</sup> Adicionalmente, en este estudio encontramos que mayores niveles circulantes de Ang-(1-9) inducidos por la administración de enalapril o candesartán, se asociaron con menor expresión de marcadores moleculares de hipertrofia tales como niveles proteicos de la cadena pesada de la *b*-miosina (*b*-MHC) y mRNA del factor natriurético auricular.<sup>10</sup> La administración crónica de Ang-(1-9) previno in vivo la hipertrofia cardiomiocitaria post infarto y su acción fue independiente de Ang-(1-7). Ang-(1-9) también previno la hipertrofia de cardiomiocitos neonatos inducida por norepinefrina y el factor de crecimiento de insulina tipo 1.<sup>10</sup>

Los antecedentes de la participación del eje ECA2/Ang-(1-9) en la HTA, se encontraron en el modelo experimental de HTA por sobrecarga de volumen (modelo DOCA-sal) y en ratas normotensas controles.<sup>13</sup> En este modelo experimental, la inhibición de RhoA/Rho-kinasa (mecanismo de señalización intracelular que participa en el remodelamiento CV y renal patológico como también en la regulación de la PA) por fasudil disminuyó la PA y también aumentó la actividad de ECA2 en plasma y en la pared aórtica. Junto con esto, fasudil disminuyó los niveles plasmáticos de Ang II y aumentó los niveles plasmáticos de Ang-(1-9), sin cambios en los niveles circulantes de Ang-(1-7).<sup>13</sup> Por lo tanto, este novedoso efecto que la inhibición de RhoA/Rho-kinasa aumenta la expresión de ECA2 y los niveles de Ang-(1-9), podría adicionalmente contribuir al efecto antihipertensivo de los inhibidores de RhoA/Rho-kinasa. En conjunto, estos resultados sugirieron que, en este modelo experimental, la HTA es más dependiente de la actividad de ECA2 y niveles de Ang-(1-9) que de la vía ECA/Ang II.

En forma interesante, en este modelo de HTA experimental que incluye uninefrectomía y administración del mineralocorticoide DOCA, los niveles circulantes de Ang-(1-9) fueron similares en las ratas sham y en las ratas hipertensas no tratadas a pesar de marcadas diferencias en los niveles de presión arterial y del remodelado cardíaco en ambos grupos y donde es posible esperar diferencias en los niveles de Ang-(1-9). El hecho de una marcada diferencia en los niveles de Ang-(1-9) entre las ratas sham y las ratas hipertensas tratadas con espirinolactona permite plantear, sin poder asegurarlo, la especificidad del efecto de espirinolactona para esta respuesta. Hubiera sido muy interesante en este sentido observar el efecto de espirinolactona sobre los niveles de Ang-(1-9) en

ratas sham. Sin embargo, este trabajo es un subestudio y por lo tanto permite generar hipótesis. Hemos observado preliminarmente en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), un modelo más semejante a la HTA esencial en seres humanos, que los niveles circulantes de Ang-(1-9) se encuentran disminuidos respecto a sus controles ratas Wistar Kyoto (datos no publicados) y que aumentan al usar candesartán (datos no publicados).

Aunque no han sido determinados en este estudio, posiblemente los niveles tisulares en miocardio y en pared aórtica de Ang-(1-9) también podrían estar aumentados en el grupo de ratas hipertensas DOCA tratadas con espirinolactona.

Recientemente, hemos publicado estudios en 2 modelos experimentales de HTA (infusión de Ang II y modelo Goldblatt, 2 riñones -1 clip). En estos modelos experimentales, la administración crónica de Ang-(1-9) disminuyó significativamente la PAS y el daño cardiovascular hipertensivo al disminuir la hipertrofia del cardiomiocito, fibrosis cardíaca, y estrés oxidativo del ventrículo izquierdo.<sup>14</sup> Estos efectos de Ang-(1-9) fueron mediados por el receptor tipo 2 de Ang II (RAT2).<sup>14,15</sup> Resultados de otros investigadores han mostrado que el tratamiento con Ang-(1-9) mejora la cardiomiopatía y atenúa la disfunción miocárdica inducida por estreptozotocina.<sup>16</sup>

El mecanismo de acción propuesto para Ang-(1-9) que pudiera explicar el efecto antihipertensivo y de disminuir el daño cardiovascular es unirse al receptor tipo 2 de Ang II (RAT2) y liberar vasodilatadores endoteliales.<sup>14</sup> Nuestros estudios funcionales en arterias de resistencia ex vivo mostraron que Ang-(1-9) mantiene la relajación dependiente del endotelio e inducida por acetilcolina en aortas de ratas tratadas con Ang II.<sup>14</sup> Ang-(1-9) también aumentó los niveles de mRNA aórticos de eNOS, efecto que se asoció a mayores niveles plasmáticos de nitratos. Todos estos efectos de Ang-(1-9) fueron bloqueados por PD123319 (bloqueador del RAT2), indicando que Ang-(1-9) aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) a través de un mecanismo mediado por RAT2.<sup>14</sup> Igualmente, la administración de Ang-(1-9) mejoró la vaso relajación y los niveles de ON en ratas stroke-prone espontáneamente hipertensas.<sup>17</sup> Flores-Muñoz y cols mostraron que Ang-(1-9) aumentó la expresión de la NADPH oxidasa<sup>4,17</sup> la cual previamente se asoció con vasodilatación dependiente del endotelio y mediada por ON.<sup>17</sup> Adicionalmente, Ang-(1-9) también estimuló la secreción del péptido natriurético vía el mecanismo de señalización AT2R/PI3K/Akt/NO/cGMP.<sup>18</sup> En conjunto con ON, Ang-(1-9) también induce la liberación de ácido



araquidónico – otro vasodilatador - que pudiera estar implicado en el mecanismo de acción de Ang-(1-9).<sup>19</sup>

Por lo tanto, **Ang-(1-9) a través de su RAT2 podría disminuir el remodelamiento cardíaco adverso en la HTA.**

Ang-(1-9) es producida por la hidrólisis de la enzima ECA2, una carboxipeptidasa, a partir de Ang I.<sup>20</sup> Ang-(1-9) es degradada por hidrólisis de la enzima ECA, una carboxidipeptidasa, a Ang-(1-7). Estudios de metabolización han mostrado que Ang-(1-9) se hidroliza 18 veces más lento que Ang I y 30% más lento que Ang-(1-7) permitiendo una mayor biodisponibilidad de Ang-(1-9) al presentar mayor tiempo de vida media que esta última.<sup>21</sup> Además, se ha encontrado en plasma humano y de rata, que los niveles de Ang-(1-9) son mayores a los de Ang II y que este péptido se acumula en animales tratados con inhibidores de la ECA sugiriendo que los efectos benéficos descritos para Ang-(1-7) podrían favorecerse por la presencia de Ang-(1-9).<sup>9,22</sup> Estos antecedentes revelan la potencialidad de Ang-(1-9) para ser utilizado directamente como fármaco o generar un tratamiento farmacológico que active la producción o disminuya la degradación de Ang-(1-9).

**Un aspecto muy interesante** en relación a los resultados observados en este modelo experimental de HTA inducida por DOCA, con niveles de renina y de aldosterona disminuidos por la expansión de volumen y donde están mejor indicados los diuréticos tiazídicos, espironolactona redujo la PA e indujo regresión del remodelado cardíaco en paralelo con el aumento de los niveles de Ang-(1-9),

muy similar a lo que se observó con la presión arterial en el estudio Pathway-2 en pacientes con HTA resistente.<sup>7</sup> Por tanto, no es posible descartar que tanto el efecto hipotensor como los efectos anti hipertrófico y antifibrótico observados tengan relación con el aumento inducido de Ang-(1-9).

**Limitaciones.** Al tratarse de un subestudio, como se ha mencionado, existen algunas limitaciones. Habría sido interesante disponer de un grupo sham tratado con espironolactona. Tampoco se puede descartar que el efecto de espironolactona sobre los niveles de Ang-(1-9) sea secundario al efecto hipotensor observado. Sin embargo, en las ratas sham los niveles del péptido fueron significativamente menores, lo que disminuye esa posibilidad. El efecto de un antihipertensivo distinto de espironolactona también podría haber contribuido en este aspecto. Por otro lado, el efecto de dosis menores – no antihipertensivas - de espironolactona habría sido útil para idealmente evaluar las dosis del fármaco que logre separar el efecto antihipertensivo.

### **Conclusiones:**

A pesar de las limitaciones mencionadas de este estudio, los resultados muestran claramente que en este modelo de HTA severa y con remodelado cardiovascular importante, espironolactona reduce la PA en paralelo con el aumento de los niveles circulantes de Ang-(1-9), un efecto previamente no conocido de este poderoso fármaco antihipertensivo y anti remodelado y que posiblemente esté contribuyendo a estos efectos de espironolactona.



## Referencias

1. ZANCHETTI A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced?. *J. Hypertension*. 2009; 27:1509–1520.
2. OCARANZA M, JALIL J. Protective Role of the ACE2/Ang-(1-9) Axis in Cardiovascular Remodeling. *Int J Hypertens*. 2012; 2012: 594361.
3. CHEN, Z., TAN, F., ERDOS, E, DEDDISH, P. Hydrolysis of angiotensin peptides by human angiotensin I-converting enzyme and the resensitization of B2 kinin receptors. *Hypertension*. 2005; 46: 1368-1373.
4. SANTOS R, SIMOES E, SILVA A, MARIC C, SILVA D, MACHADO R, et al. Angiotensin-(17) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8258-8263.
5. JACKMAN H, MASSAD M, SEKOSAN M, TAN F, BROVKOVYCH V, MARCIC B, et al. Angiotensin 1-9 and 1-7 release in human heart: role of cathepsin A. *Hypertension* 2002; 39: 976-981.
6. OCARANZA M, MOYA J, BARRIENTOS V, ALZAMORA R, HEVIA D, MORALES C, et al. Angiotensin-(1-9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis. *J Hypertens*. 2014; 32: 771-783.
7. WILLIAMS B, MACDONALD T, MORANT S, WEBB D, SEVER P, MCINNES G, et al. The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–2068.
8. ARAOS P, MONDACA D, JALIL JE, YAÑEZ C, NOVOA U, MORA I, et al. Diuretics prevent Rho-kinase activation and expression of profibrotic/oxidative genes in the hypertensive aortic wall. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016 Sep 1. pii:1753944716666208.
9. OCARANZA M, GODOY I, JALIL J, VARAS M, COLLANTES P, PINTO M, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006; 48: 572-578.
10. OCARANZA MP, LAVANDERO S, JALIL JE, MOYA J, PINTO M, NOVOA U, et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *J Hypertens*. 2010; 28: 1054-64.
11. OCARANZA M, DÍAZ-ARAYA G, CARREÑO J, MUÑOZ D, RIVEROS J, JALIL J, et al. Polymorphism in gene coding for ACE determines different development of myocardial fibrosis in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286: H498-506.
12. SATO A, HAYASHI M, SARUTA T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2002; 25: 837-842.
13. OCARANZA M, RIVERA P, NOVOA U, PINTO M, GONZÁLEZ L, CHIONG M, et al. Rho kinase inhibition activates the homologous angiotensin-converting enzyme-angiotensin-(1-9) axis in experimental hypertension. *J Hypertens*. 2011; 29: 706-715.
14. OCARANZA M, MICHEA L, CHIONG M, LAGOS C, LAVANDERO S, JALIL J. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1-9) in the cardiovascular system. *Clin Sci*. 2014; 127: 549-557.
15. FLORES-MUÑOZ M, SMITH N, HAGGERTY C, MILLIGAN G, NICKLIN SA. Angiotensin19 antagonises pro-hypertrophic signalling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *J Physiol*. 2011; 589: 939-551.



16. ZHENG H, PU S, FAN X, LI X, ZHANG Y, YUAN J, et al. Treatment with angiotensin-(1-9) alleviates the cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Pharmacol.* 2015; 95: 38-45.
17. FLORES-MUNOZ M, WORK L, DOUGLAS K, DENBY L, DOMINICZAK A, GRAHAM D, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension.* 2012; 59: 300-307
18. CHA S, PARK B, GAO S, KIM S. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sci.* 2013; 93: 934-940.
19. CHENG Z, VAPAATALO H, MERVAALA E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit.* 2005; 11: RA194-205.
20. DONOGHUE, M., HSIEH, F., BARONAS, E., GODBOUT, K., GOSSELIN, M., STAGLIANO, N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.* 2000; 87: E1-E9.
21. CHEN Z, TAN F, ERDOS E, DEDDISH P. Hydrolysis of angiotensin peptides by human angiotensin I-converting enzyme and the resensitization of B2 kinin receptors. *Hypertension.* 2005; 46: 1368-1373.
22. JOHNSON H, KOURTIS S, WATERS J, DRUMMER O. Radioimmunoassay for immunoreactive [des-Leu10]- angiotensin. *Peptides.* 1989; 10: 489-492.



## Insuficiencia aórtica sistólica, un fenómeno singular

Julián Vega<sup>1</sup>, Samuel Córdova<sup>1</sup>, Luigi Gabrielli<sup>1, 2</sup>, Rodrigo Saavedra<sup>1</sup>, Paul McNab<sup>1</sup>.

1. División de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.

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

Recibido el 12 de julio 2017 / Aceptado el 24 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 116-121

**Resumen:** La insuficiencia aórtica consiste en el reflujo diastólico de sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo, sus mecanismos son múltiples y su magnitud queda determinada por: el área del orificio regurgitante, el gradiente diastólico entre la aorta y el ventrículo izquierdo y la duración de la diástole. En contraposición a esto la insuficiencia aórtica sistólica (IAS) es un fenómeno inusual, con escasos reportes y con una fisiopatología particular. Reportamos tres casos clínicos que ilustran los mecanismos de la IAS.

**CASO 1:** Hombre 54 años, consulta por palpitaciones y disnea, la ecocardiografía transtorácica (ETT) objetiva hipertrofia ventricular izquierda leve con buena función y una valvulopatía aórtica degenerativa con insuficiencia leve, durante el examen se registran extrasístoles ventriculares aislados asociado a IAS.

**CASO 2:** Hombre de 61 años con diagnóstico de

miocardiopatía dilatada no isquémica en estadio D. Su ETT basal evidencia severa dilatación y disfunción ventricular izquierda (FEVI 19%, DTD 90 mm), insuficiencia mitral funcional severa e insuficiencia aórtica leve. Por dependencia a infusión de inótrupos se implanta en Marzo del 2016 un dispositivo de asistencia ventricular izquierda HeartWare, en control ambulatorio el dispositivo funcionaba normalmente y el ETT objetiva una significativa disminución de los diámetros del ventrículo izquierdo (DTD 70 mm) una válvula aórtica con apertura intermitente asociado a una IAS en rango leve a moderado.

**CASO 3:** Mujer de 82 años con insuficiencia cardíaca y severa disfunción y dilatación ventricular izquierda, se hospitaliza por infección respiratoria, un ETT muestra insuficiencia mitral funcional severa asociado a IAS moderada.



## Systolic aortic regurgitation: a remarkable event

Aortic regurgitation is a diastolic event in which blood from the aorta regurgitates back to the left ventricle, with several possible mechanisms. Its magnitude is determined by: the regurgitant orifice area, the diastolic gradient between the aorta and the left ventricle and the duration of diastole. In contrast, systolic aortic regurgitation (SAR) is an unusual phenomenon with few cases reported in the literature and with a particular pathophysiology. We report three cases of SAR that illustrate its mechanisms.

**CASE 1:** 54 years-old hypertensive male, refers dyspnea associated with irregular heartbeats. Trans-thoracic echocardiography (TTE) revealed a mild left ventricular hypertrophy with normal function along with a degenerative aortic valve that presented mild regurgitation, isolated premature ventricular contractions were frequently observed associated with mild SAR.

**CASE 2.** 61 years-old diabetic male, with a long

history of stage D dilated non ischemic cardiomyopathy. His last TTE was remarkable for a severe left ventricular dilatation and dysfunction (LVEF 19%, EDD 90 mm), severe functional mitral regurgitation, mild aortic regurgitation and pulmonary hypertension (SPAP 60 mmHg) along with right ventricular dysfunction. Because of inotrope infusion dependency a left ventricular assist device (LVAD) Heartware was implanted. At six months outpatient control, LVAD presented normal function parameters and TTE showed significant reduction in left ventricle diameters (EDD 70 mm) along with mild to moderate SAR.

**CASE 3:** 82 year-old female, longstanding heart failure with severe LV dilatation and dysfunction (LVEF 15%), admitted for a respiratory infection, TTE showed moderate SAR along with functional severe mitral regurgitation.

**Keywords (MeSH):** Aortic Valve Insufficiency, Heart Failure, Heart-Assist Devices.



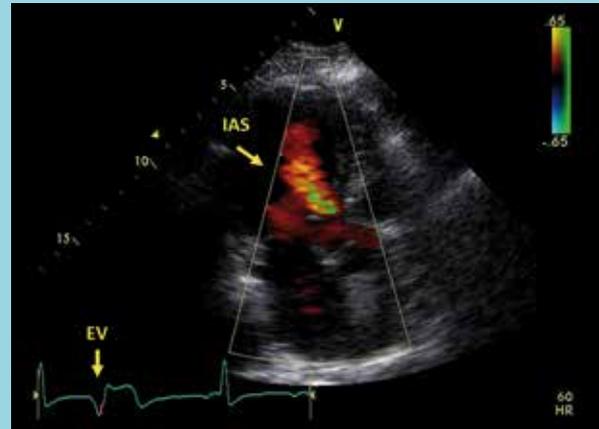
## Introducción:

La insuficiencia aórtica consiste en el reflujo diastólico de sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo y sus mecanismos son múltiples. En vista de una mejor comprensión y manejo se debe considerar a la válvula aórtica como una unidad funcional compuesta por tres estructuras: 1. El anillo aórtico funcional (unión aorto-ventricular y unión sino-tubular), 2. Los velos aórticos con sus sitios de inserción y 3. Los senos de Valsalva. Recientemente la clasificación de El Khoury<sup>1</sup> sobre la fisiopatología de la insuficiencia aórtica divide sus causas en grupos similares a la clasificación de Carpentier's de la insuficiencia mitral. Existiendo el grupo I: Movimiento normal de los velos, grupo II: prolapso de velos y grupo III, restricción de velos. Cualquier condición que distorsione las estructuras antes mencionadas puede producir insuficiencia aórtica, y su magnitud queda determinada por el área del orificio regurgitante, el gradiente diastólico entre la aorta y el ventrículo izquierdo y la duración de la diástole. En contraposición a esto, la insuficiencia aórtica sistólica (IAS) es un fenómeno inusual, con escasos reportes en la literatura<sup>2, 3, 4, 5</sup> y con una fisiopatología particular que discutimos al final de este artículo. A continuación reportamos tres casos clínicos que ilustran los distintos mecanismos y escenarios clínicos en que se presenta IAS.

### CASO 1

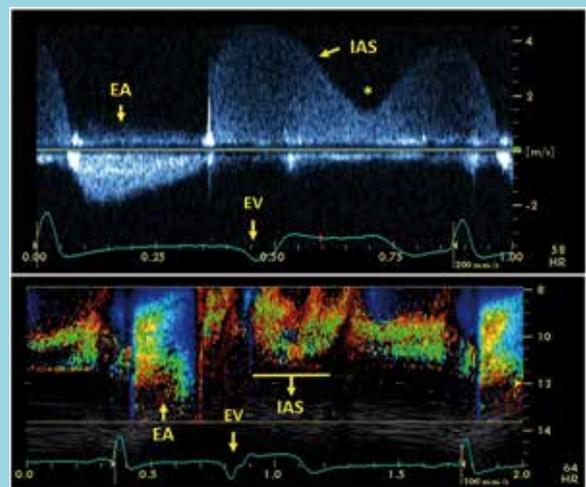
Hombre de 54 años, hipertenso, con historia de palpitations episódicas asociado a disminución de la capacidad funcional de I a II NYHA en el último año. Se solicita una ecocardiografía transtorácica (ETT), que objetiva una hipertrofia ventricular izquierda leve con buena motilidad global y segmentaria (FEVI 60%), una dilatación auricular izquierda y una valvulopatía aórtica degenerativa con insuficiencia leve, durante el examen se registraron extrasístoles ventriculares (EV) monomorfas aisladas de forma frecuente, tras lo cual se observó aparición de IAS (Figura 1 y 2). En la señal del Doppler continuo (Figura 2, panel superior) se registró una escotadura o "notch" (asterisco color verde) posterior al EV que coincide con un intento parcial (latido inefectivo) de cerrar la válvula aórtica por parte del ventrículo izquierdo y que genera una disminución transitoria en la velocidad del jet regurgitante. En el panel inferior de la Figura 2 el modo M color permite una mejor apreciación de la temporalidad de la IAS y permite observar la falta de eyección aórtica post EV (latido inefectivo).

Figura 1. ETT. Vista apical de 3 cámaras con Doppler color.



ETT. Vista apical de 3 cámaras con Doppler color. Se observa la presencia de un jet insuficiencia aórtica sistólica (IAS) tras un extrasístole ventricular (EV). Video disponible en <http://www.ecocardio.cl/ias.html>

Figura 2.



Registro Doppler de IAS. PANEL SUPERIOR: Señal de Doppler continuo sobre la válvula aórtica, evidenciando una insuficiencia continua (sistólica y diastólica) con una escotadura (\*) luego del extrasístole ventricular. Se aprecia además la ausencia de eyección aórtica posterior al EV que traduce una contracción ventricular inefectiva. PANEL INFERIOR: Modo M color sobre la válvula aórtica que permite una mejor correlación de los eventos con el ciclo cardíaco. EA: Eyección aórtica. EV: Extrasístole ventricular. IAS: Insuficiencia aórtica sistólica.

### CASO 2

Hombre de 61 años, HTA, diabético insulino requirente, con diagnóstico de larga data de miocardiopatía dilatada no isquémica en estadio D. El ETT de final del año 2015 mostraba una severa dilatación y disfunción ventricular izquierda (FEVI 19% por Simpson biplano y diámetro tele diastólico (DTD) de 90 mm) asociado a insuficien-



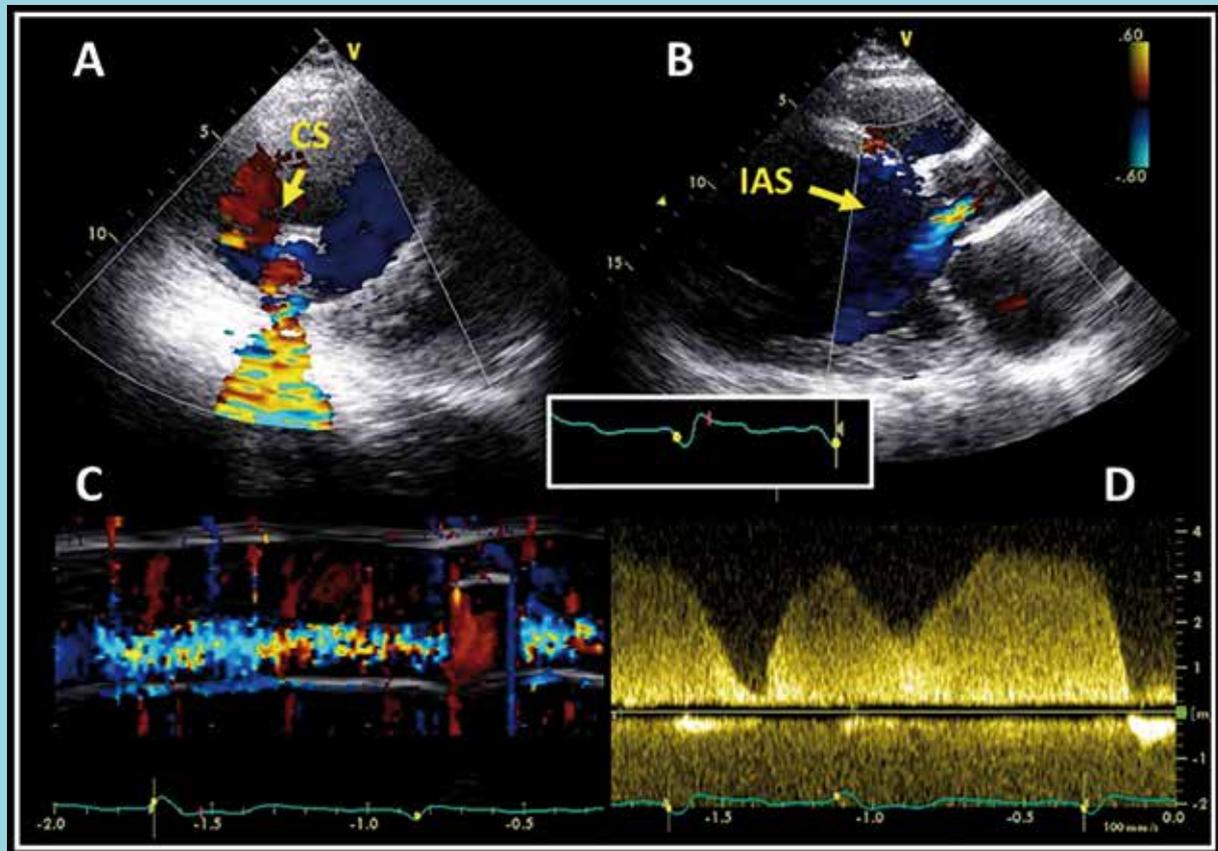
cia mitral funcional severa, insuficiencia aórtica leve e hipertensión pulmonar de 60 mmHg con disfunción del ventrículo derecho. Por persistir en capacidad funcional IV y dependiente de infusión de inótropos, en Marzo del 2016 se instala como terapia de destinación un dispositivo de asistencia ventricular (DAV) izquierda HeartWare (HeartWare International Inc., Framingham, Massachusetts), siendo dado de alta en buenas condiciones generales. En control 6 meses post implante el DAV evidenciaba parámetros normales de funcionamiento y el ETT evidenciaba una significativa disminución de los diámetros del ventrículo izquierdo (DTD 70 mm), un septum interventricular centrado en la línea media, la cánula de succión del DAV se encontraba normo posicionada en el ápex del ventrículo izquierdo (Figura 3 panel A) y la cánula de retorno en la aorta ascendente presentaba

flujo laminar. La válvula mitral y tricúspide presentaban ambas insuficiencia leve y la válvula aórtica presentaba apertura intermitente (cada 3 a 4 latidos) asociado a una IAS en rango leve a moderado (Figura 3).

### CASO 3

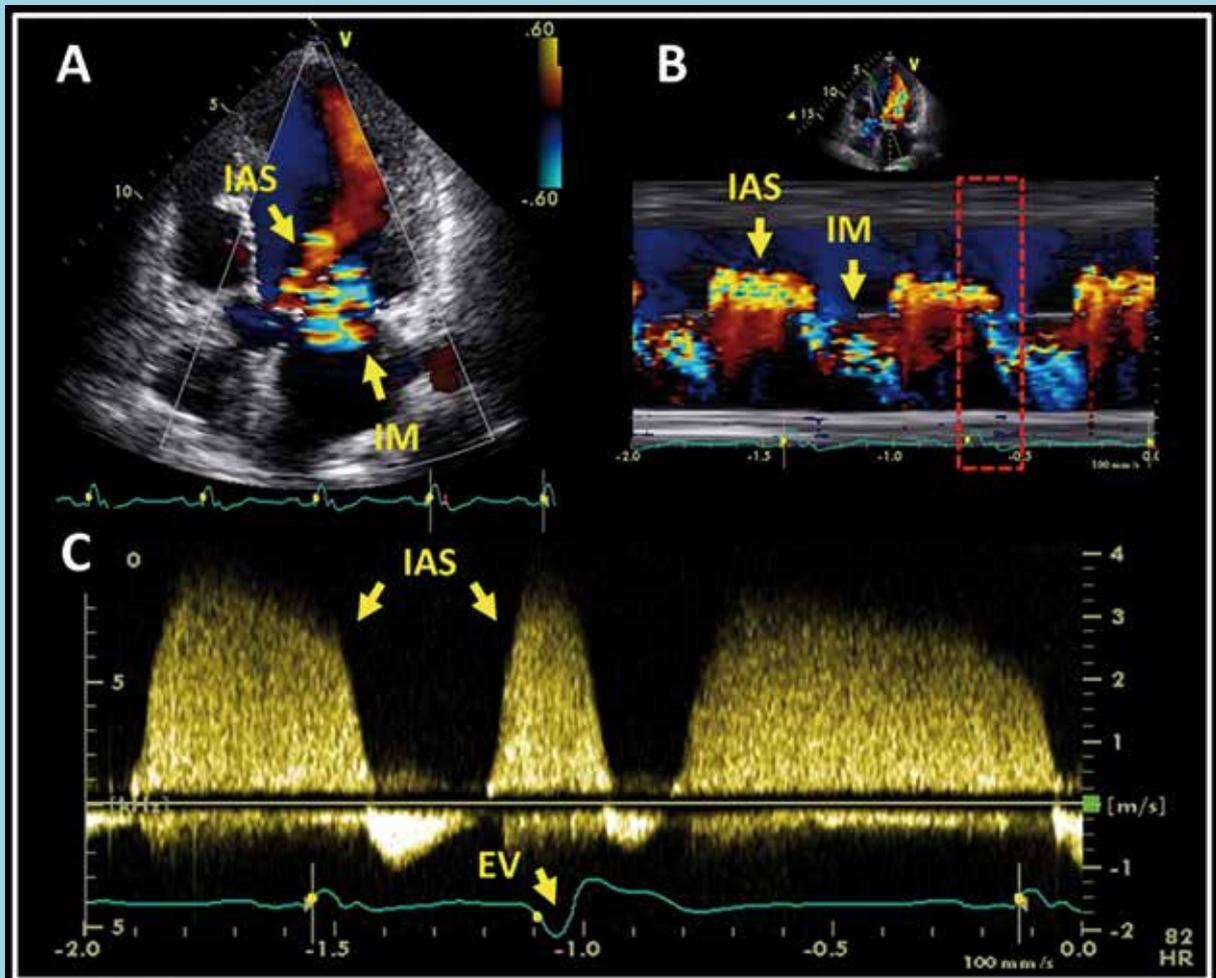
Mujer de 82 años, con diagnóstico de cardiopatía hipertensiva asociado a disfunción ventricular izquierda desde el año 2002. Hospitalizada por insuficiencia cardíaca descompensada asociada a una infección respiratoria. Se solicita un ETT que objetiva un ventrículo izquierdo severamente dilatado (DTD 66 mm, DTD indexado 45 mm/m<sup>2</sup>) con hipocinesia difusa y severa disfunción sistólica global (FEVI 15% por Simpson biplano), dilatación auricular izquierda severa, además de insuficiencia mitral funcional severa y una valvulopatía aórtica

Figura 3.



ETT de control post implante de DAV. PANEL A: Eje corto a nivel apical del ventrículo izquierdo, se observa la cánula de succión (CS) del DAV y un artefacto de flujo turbulento al Doppler color generado por el rotor. PANEL B: Eje largo paraesternal izquierdo, que muestra la presencia de IAS en rango leve a moderado. PANEL C: Modo M Color sobre la válvula aórtica, se observa un jet de insuficiencia aórtica continuo durante el ciclo cardíaco. PANEL D: Doppler continuo sobre la válvula aórtica. CS: Cánula de succión. IAS: Insuficiencia aórtica sistólica.  
Video disponible en <http://www.ecocardio.cl/ias.html>

Figura 4.



ETT insuficiencia aórtica y mitral sistólica. EL A. ETT vista apical 4 cámaras, se observa en sístole la presencia simultánea de insuficiencia aórtica y mitral. PANEL B: Modo M color se observa en el recuadro rojo la coincidencias de ambas insuficiencias. PANEL C: Doppler continuo sobre la válvula aórtica, se observa un latido sinusal con componente sistólico de insuficiencia aórtica, luego un EV asociado a IAS.

EV: Extrasístole ventricular. IAS: Insuficiencia aórtica sistólica. IM: insuficiencia mitral.

Video disponible en <http://www.ecocardio.cl/ias.html>

degenerativa con insuficiencia moderada y un componente sistólico permanente. Se registraron además EV aislados frecuentes asociado a IAS. En la Figura 4, panel A, se puede observar en una vista de 4 cámaras con Doppler color la aparición simultánea de insuficiencia mitral y aórtica sistólica.

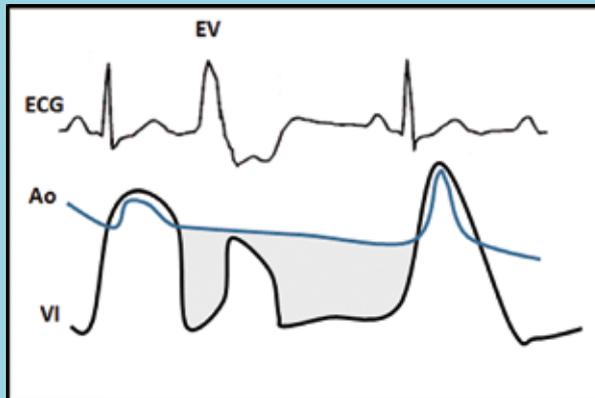
### Discusión:

La IAS es un fenómeno generado por la incapacidad de un latido ventricular de superar la presión aórtica

y para su aparición se requiere, que una vez iniciada la insuficiencia aórtica diastólica habitual se mantenga el gradiente de presión desde aorta hacia ventrículo izquierdo durante la sístole, para esto habitualmente debe existir disfunción ventricular o una baja precarga en el latido previo a la IAS (como el caso de un EV). Para su mejor comprensión en la Figura 5 se presenta un esquema hemodinámico de dicho fenómeno en el contexto de un EV. Esta infrecuente situación tiene una incidencia cercana al 2% de los pacientes referidos a un ETT y en presencia de insuficiencia cardiaca puede aumentar



Figura 5.



Esquema hemodinámico de IAS asociada a EV. PANEL SUPERIOR: Trazado de ECG con un EV aislado. PANEL INFERIOR: Curvas de presión de la aorta (Ao) y del ventrículo izquierdo (VI). Luego del EV se observa una contracción ventricular que alcanza menor presión y no logra superar la presión aórtica para generar apertura valvular, lo que se traduce en una disminución del gradiente y es la causa de la escotadura registrada en el Doppler continuo del ETT. El área en gris representa el gradiente de presión a favor de la aorta que se mantiene durante el latido post EV y es la que genera la insuficiencia aórtica sistólica.

hasta tres veces<sup>6</sup>. La IAS ha sido descrita en casos de disfunción ventricular izquierda, fibrilación auricular, posterior a reparaciones complejas de cardiopatías congénitas y luego de una contracción ventricular inefectiva asociada a extrasístoles ventriculares, situación en la que fueron descritos los primeros reportes de dicho fenómeno<sup>3</sup>. Al anterior mecanismo se adiciona en el último tiempo el relacionado a los DAV de flujo continuo, que causan IAS mediante varios mecanismos, siendo uno de ellos la succión permanente desde el ápex del ventrículo izquierdo. Se debe considerar que la presencia de insuficiencia aórtica significativa es perjudicial para el rendimiento del DAV<sup>7</sup>, al generarse un circuito cerrado tipo “loop” entre la aorta ascendente y el ventrículo izquierdo disminuyendo la perfusión sistémica, requiriendo por tanto, corregir dicha insuficiencia según sea su magnitud en el momento del implante del dispositivo<sup>8</sup>. Finalmente la IAS es una situación excepcional que al igual que la insuficiencia mitral diastólica, nos permiten incrementar nuestra comprensión de la fisiopatología cardíaca.

## Referencias

1. DE KERCHOVE L, EL KHOURY G. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2: 57–64.
2. SHETTY V, LODHA A, MOHAMED E, SADIQ A, SHANI J. Systolic aortic regurgitation: A rare phenomenon. *Int J Cardiol.* 2010;144: e58–60.
3. KRONZON I, KONECKY N, TUNICK PA. Systolic Aortic Regurgitation : A Hemodynamic Challenge for the Clinician. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8: 941–943.
4. UNGER P, VANDENBOSSCHE J-L. Doppler demonstration of systolic aortic regurgitation. *Am Heart J.* 1992;123: 805–807.
5. SAURA D, GONZÁLEZ J, DE LA MORENA G, VALDÉS-CHÁVARRI M. Systolic aortic regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9: 284–5.
6. SAURA D, PEÑAFIEL P, MARTÍNEZ J, DE LA MORENA G, GARCÍA-ALBEROLA A, SORIA F, et al. The frequency of systolic aortic regurgitation and its relationship to heart failure in a consecutive series of patients. *Rev española Cardiol.* 2008;61: 771–774.
7. COWGER J, PAGANI FD, HAFT JW, ROMANO MA, AARONSON KD, KOLIAS TJ. The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients. *Circ Hear Fail.* 2010;3: 668–674.
8. HOLTZ J, TEUTEBERG J. Management of aortic insufficiency in the continuous flow left ventricular assist device population. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11: 103–10.



## Válvula aórtica cuadricúspide: caso clínico y discusión

Julián Sepúlveda<sup>1</sup>, José Torres<sup>1</sup>, Leonel López<sup>2</sup>, Hernán Donoso<sup>2</sup>, Jaime Micolich<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Residente Cardiología, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Departamento de Cardiología, Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile.

Recibido el 11 de enero 2017 / Aceptado el 24 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 122-126

### Quadricuspid aortic valve

The quadricuspid aortic valve is a rare congenital anomaly, usually presenting as an isolated malformation causing aortic regurgitation in the fifth or sixth decades of life. The first reported cases were found at autopsy or became evident by surgical findings. However, the emergence of new imaging modalities currently allows an earlier diagnosis, including in asymptomatic pa-

tients. Hereby the case of a 60-year-old woman with quadricuspid aortic valve diagnosed by echocardiography is presented. A brief discussion of the disease is included

**Keywords:** quadricuspid aortic valve; congenital heart disease; aortic regurgitation; echocardiography.

---

**Correspondencia:**  
Julián Sepúlveda Tellerías  
[juliansepulvedatellerias@gmail.com](mailto:juliansepulvedatellerias@gmail.com)



### Introducción:

La válvula aórtica cuatricúspide (VAC) es una rara anomalía congénita, con una incidencia reportada del 0.008 y 0.043 % en estudios de autopsia y ecocardiografía respectivamente. Es menos frecuente en comparación con válvula aórtica bicúspide (1-2%) o unicúspide (< 1 %) <sup>1-2</sup>. Durante su evolución aparece frecuentemente regurgitación aórtica, a menudo pura, entre la quinta y sexta décadas de la vida <sup>4-5</sup>.

### Caso clínico:

Mujer de 60 años, con antecedentes de artritis reumatoide inactiva de 20 años de evolución, en tratamiento con lefunomide y metotrexato.

Derivada desde Reumatología por hallazgo de soplo cardíaco. La paciente era asintomática, con capacidad funcional I. La presión arterial era 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca 74 lpm regular y presentaba un escape aórtico

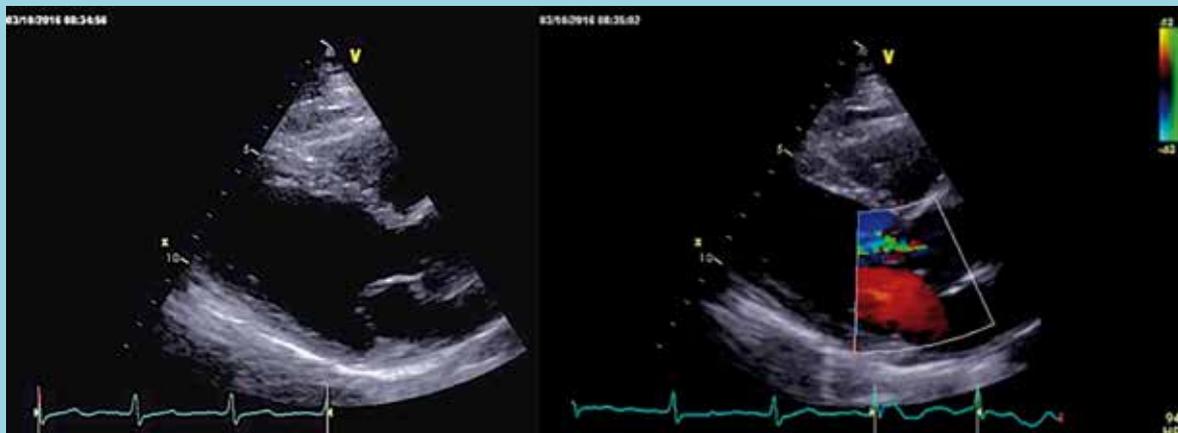
grado 3/6 en 2° espacio intercostal para esternal derecho. No tenía signos de insuficiencia cardíaca.

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 76 lpm, sin alteraciones de la conducción ni signos de hipertrofia ventricular. La radiografía de tórax era normal.

En la ecocardiografía transtorácica se observó cavidades de tamaño conservado, sin trastornos de la motilidad global ni segmentaria. La válvula aórtica mostraba un déficit de coaptación con una regurgitación de grado moderado (Vena Contrasta de 0.5 cm y Doppler continuo con tiempo desaceleración de 374 mseg, (Figura 1).

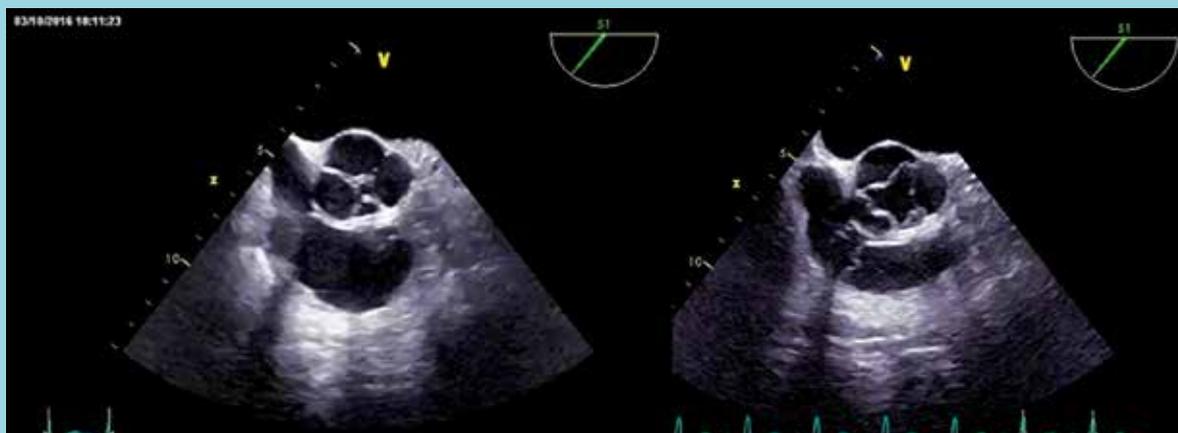
Para definir mejor la morfología valvular se realizó una ecocardiografía transesofágica, donde se aprecia imagen de cuatro cúspides aórticas, con similar tamaño por planimetría. Se apreciaba un déficit de coaptación que provocaba regurgitación moderada con un chorro central al doppler color. No existían otras alteraciones estructurales (Figura 2).

Figura 1.



Ecocardiografía TT, a la izquierda eje para esternal largo con cavidades de tamaño conservado, a la derecha doppler color sobre la válvula aórtica.

Figura 2.



Ecocardiografía TE, a la izquierda válvula aórtica cuatricúspide en diástole, a la derecha en sístole. Se observan 4 cúspides, 3 de igual tamaño y una cuarta de menor tamaño.



### Discusión:

La válvula aórtica cuatricúspide es una anomalía congénita poco frecuente<sup>1-2</sup>. El primer caso fue descrito por Balington en 1862, tras estudios en autopsias. La incidencia real es difícil de estimar, ya que en general constituye un hallazgo posquirúrgico o por estudio de imágenes<sup>1-2</sup>. Tutarel en 2004 publicó una incidencia basada en estudios de autopsia combinada con ecocardiografía del 0.01%<sup>3</sup>. Una reciente revisión reporta una incidencia del 0.043 % en estudios de ecocardiografía y de 0.05% tras el reemplazo valvular<sup>8</sup>. Con el advenimiento de la ecocardiografía y otras técnicas de imágenes, se han informado cada vez más casos de VAC.

Existen diversas hipótesis embriológicas para explicar esta anomalía. Se ha sugerido la tabicación anormal del tronco común (conotruncus) y la tabicación anormal de uno de los cojines endocardios tras un episodio inflamatorio<sup>4-5</sup>. Aparece habitualmente como anomalía congénita aislada. El desarrollo de las valvas aórticas se produce después del proceso de formación de las arterias coronarias en los senos de Valsalva, por lo cual se le relaciona con el origen anómalo de las arterias coronarias<sup>4-5</sup>. Otras anomalías cardíacas descritas con mayor frecuencia son defecto septal ventricular, cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva, estenosis de la válvula pulmonar, ductus arterioso persistente, estenosis subaórtica y supra valvular<sup>3-4-5</sup>.

Se han descrito diferentes variantes anatómicas. Hurwitz y Roberts, en 1973, las clasifican de acuerdo con el tamaño y simetría de las cúspides, en siete grupos, clasificación que continúa vigente<sup>9</sup>. El tipo A presenta cuatro cúspides iguales; el B tres cúspides iguales y una más pequeña; el C, dos cúspides grandes iguales y dos pequeñas iguales; el D, una grande, dos intermedias y una pequeña cúspide; el E, tres cúspides iguales y una grande; el F, dos cúspides grandes iguales y dos pequeñas desiguales; y el tipo G, cuatro cúspides desiguales (Figura 3)<sup>9</sup>.

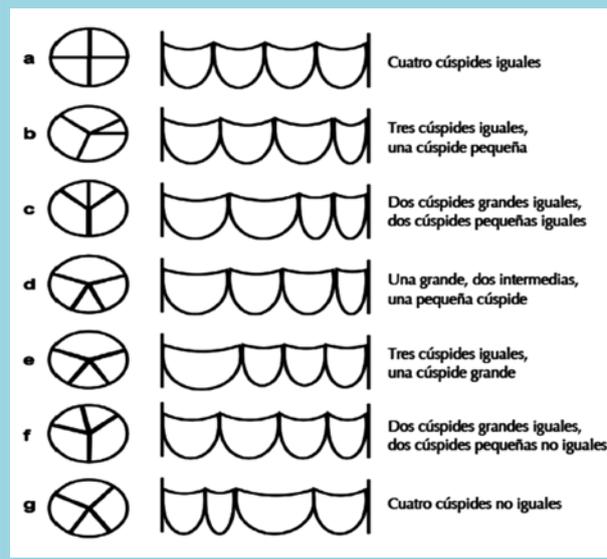
Nakamura et al.<sup>10</sup> diseñó una clasificación simplificada, tras revisión en 42 pacientes. Se basa en la posición de la cúspide supernumeraria: tipo I, cúspide supernumeraria entre las cúspides coronarias izquierda y derecha; tipo II, cúspide supernumeraria entre las cúspides derecha y no coronaria; tipo III, cúspide supernumeraria entre las cúspides izquierda y no coronarias; y el tipo IV, cúspide supernumeraria no identificada entre dos cúspides pequeñas de igual tamaño. La frecuencia de los cuatro tipos es 24%, 31%, 7% y 5% respectivamente<sup>9-10</sup>. Los tipos I y II de la clasificación simplificada son similares a los tipos **A y B de Hurwitz y Roberts**.

Hasta el momento, se han publicado pocas series y muchos casos aislados, y los tipos A, B y C de Hurwitz et al representan más del 85% de los casos. Nuestra paciente corresponde al Tipo B (3 velos igual y uno menor), descrita como la forma más común.

Se desconoce la relación entre la clasificación morfológica y la evolución de la anomalía<sup>4</sup>. Sin embargo, se estima que, a mayor desigualdad en tamaño y simetría de las valvas, estos experimentan mayor tensión, alteración en la coaptación y se facilita a largo plazo una regurgitación aórtica significativa<sup>4-5-6</sup>.

Figura 3. Válvula Cuatricúspide, clasificación de 7 subgrupos, adaptación de acuerdo a Hurwitz y Roberts<sup>9</sup>.

Figura 3.



Las manifestaciones clínicas de pacientes con VAC dependen del estado funcional de la anomalía y los trastornos asociados. En general los pacientes son asintomáticos hasta la sexta década de la vida<sup>4-8</sup>.

La ecocardiografía transtorácica bidimensional permite detectar anomalías estructurales, pero es frecuente que se requiera ecocardiografía transesofágica que proporciona imágenes más fiables y permite precisar más un mayor número de casos de VAC<sup>4-8</sup>. Las anomalías del ostium coronario son los trastornos asociados más frecuentes, hasta 10% de los casos de VAC<sup>6-7</sup>. Por lo tanto, la ecocardiografía transesofágica es la herramienta de elección para definir la morfología valvular y estas lesiones asociadas<sup>6-8</sup>.

Importante es distinguir la VAC verdadera producto de la embriogénesis anormal, de las pseudo VACs, resul-



tantes de secuelas de la endocarditis infecciosa o fiebre reumática<sup>4</sup>.

La tomografía computarizada cardíaca y la resonancia magnética tienen un alto valor diagnóstico, pero no se aconseja su uso diagnóstico en la práctica clínica.<sup>4-8</sup>

Esta anomalía se asocia a regurgitación aórtica en más del 75% de los casos. En un estudio la función valvular fue normal en 16% de los casos, la regurgitación asociada a estenosis en 8,4%, mientras que la estenosis aórtica pura lo fue en 0,7%<sup>4-6</sup>. La mayor progresión a regurgitación moderada-severa se presenta entre la quinta y sexta década<sup>4-6</sup>. La distribución desigual de tensión y la coaptación incompleta de las cúspides determina un mayor riesgo de progresión de la regurgitación<sup>8</sup>. A diferencia de la válvula aórtica bicúspide, la VAC no está asociada a dilatación de la aorta ascendente. De hecho, la mayor parte de los casos presentan la raíz aórtica y la aorta ascendente de tamaño normal<sup>8</sup>.

La endocarditis infecciosa se presenta en el 1,4% de los casos. Se considera la cúspide supernumeraria, la alteración geométrica, la desigual distribución de tensión y el defecto de coaptación como factores de riesgo de EI<sup>5-8</sup>.

No hay acuerdo respecto a la profilaxis de la endocarditis infecciosa en pacientes con VAC. Algún autor recomienda la profilaxis con antibióticos en todos los casos<sup>11</sup> y otros solo en casos de disimetría valvular. Sin embargo, las directrices de la ESC y la ACC/AHA 2015 no recomiendan la profilaxis con antibióticos sin evidencia de otra infección activa<sup>12</sup>.

Las indicaciones quirúrgicas para VAC, son la regurgitación aórtica severa, la estenosis aórtica severa o VAC disfuncional asociada con otras lesiones, como la oclusión del ostium coronario izquierdo<sup>6-8</sup>. El reemplazo valvular es la técnica quirúrgica de elección; sin embargo, en casos seleccionados se efectúa la reparación valvular. La técnica de reparación más común es la tricuspización de la válvula aórtica, usando tejido de pericardio autólogo o de bovino. El objetivo de la reparación es restaurar una coaptación precisa, de bajo gradiente transvalvular, sin flujo turbulento y lograr mayor durabilidad a largo plazo<sup>13</sup>. Sin embargo, los casos son limitados y con escasos seguimientos. Cabe mencionar que el reemplazo valvular transcatheter no se recomienda para los pacientes con VAC y regurgitación<sup>4-13-14</sup>.



## Referencias

1. FELDMAN BJ, KHANDERIA BK, WARNE CA, SEWARD JB, TAYLOR CI, TAJIK AJ. Incidence, description and function assessment of isolated quadricuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1990; 65: 937- 8.
2. TIMPERLEY J, MILNER R, MARSHALL AJ, GILBERT TJ. Quadricuspid aortic valves. *Clin Cardiol* 2002; 25: 548-52.
3. TUTAREL O. The cuádriscuspide aortic valve: A comprehensive review. *J Heart Valve Dis* 2004, 13: 534-37.
4. SAVINO K, QUINTAVALLE E, AMBROSIO G. Quadricuspid aortic valve: A case report and review of the literature. *J Cardiovasc Echogr.* 2015; 25: 72-6.
5. YUAN S-M. Quadricuspid Aortic Valve: A Comprehensive Review. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2016; 3: 454-60.
6. ZHU J, ZHANG J, WU S, ZHANG Y, DING F, MEI J. Congenital quadricuspid aortic valve associated with aortic insufficiency and mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 87.
7. TIMPERLEY J, MILNER R, MARSHALL AJ, GILBERT TJ. Quadricuspid aortic valves. *Clin Cardiol* 2002; 25: 548-52.
8. TSANG MY, ABUDIAB MM, AMMASH NM, NAQVI TZ, EDWARDS WD, NKOMO VT, et al. Quadricuspid aortic valve: Characteristics, associated structural cardiovascular abnormalities, and clinical outcomes. *Circulation* 2016; 133: 312-9.
9. HURWITZ LE, ROBERTS WC. Quadricuspid semilunar valve. *Am J Cardiol* 1973; 31: 623-6.
10. NAKAMURA Y, TANIGUCHI I, SAIKI M, MORIMOTO K, YAMAGA T. Quadricuspid aortic valve associated with aortic stenosis and regurgitation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 49: 714-6.
11. BAUER F, LITZLER PY, TABLEY A, CRIBIER A, BES-SOU JP. Endocarditis complicating a congenital quadricuspid aortic valve. *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9: 386-7.
12. HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES MJ, BONGIORNI MG, CASALTA JP, DEL ZOTTI F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36: 3075-128.
13. SONG MG, YANG HS, LEE DH, SHIN JK, CHEE HK, KIM JS. Mid-term results in patients having tricuspidization of the quadricuspid aortic valve. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9: 29
14. IDREES JJ, ROSELLI EE, ARAFAT A, JOHNSTON DR, SVENSSON LG, SABIK JF 3RD, et al. Outcomes after repair or replacement of dysfunctional quadricuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 79-82.



## Fibrosis endomiocárdica crónica, reporte de caso en área no endémica

Tobar-Marcillo Marco<sup>a,\*</sup>, Basante-Díaz Roberto<sup>a</sup>, Guerrero-Durán María<sup>a</sup>

1. Médico residente de medicina interna, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos,  
Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

*APOYO FINANCIERO: los autores declaran que no recibieron ayuda económica de terceras personas para la realización de este artículo.*

Recibido el 4 de abril 2017 / Aceptado el 13 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 127-131

### Chronic endomyocardial fibrosis, case report in a non-endemic area

Endomyocardial fibrosis is a known and prevalent cause of restrictive cardiomyopathy in countries of Equatorial Africa, but very rare elsewhere. Although the diagnosis in endemic countries is established by the presence of certain echocardiographic criteria, the gold standard is the endomyocardial biopsy, which shows fibrous tissue in the endocardium. An acute and subacute phase can be distinguished, with associated mortality due to complications of heart

failure. In contrast, the chronic phase presents less aggressive behavior, with progression of symptoms. In this phase, surgical treatment may improve survival. We present the case of a 44-year-old patient with good clinical control under pharmacological treatment after 14 months of follow-up.

**Keywords:** Endomyocardial fibrosis, restrictive cardiomyopathy, heart failure.

#### Correspondencia:

Dr. Marco Adolfo Tobar Marcillo  
Avenida Gabriel Mancera 1258, Colonia del Valle, Delegación  
Benito Juárez, Ciudad de México.  
[marcotobar1@hotmail.com](mailto:marcotobar1@hotmail.com)



## Introducción:

La miocardiopatía restrictiva es una entidad desencadenada por un amplio grupo de patologías de diferente etiología que comparte manifestaciones clínicas comunes<sup>1</sup>, que en más del 90% de pacientes es falla cardíaca que, generalmente, es el motivo de internación. El síntoma más frecuente es la disnea, pero por el compromiso derecho se suele acompañar de edemas, hepatomegalia y ascitis.

Se presenta el caso clínico de una mujer de 44 años que se interna en el servicio de cardiología de una institución de tercer nivel en la Ciudad de México y luego de protocolo diagnóstico por medio de biopsia se determina como etiología una fibrosis endomiocárdica.

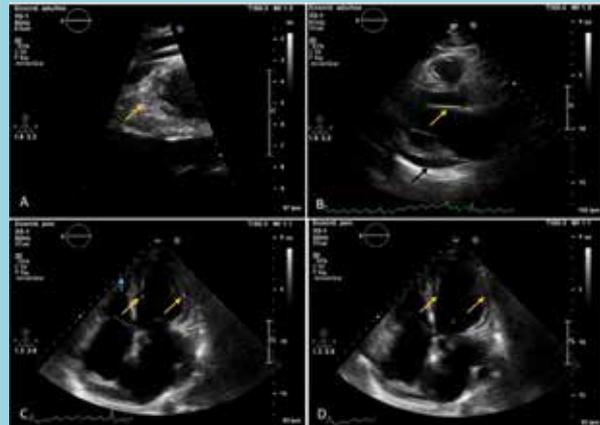
## Presentación del caso

Paciente femenina de 44 años de edad, procedente, y originaria, de la Ciudad de México, sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas de importancia. Sin antecedentes quirúrgicos, alérgicos y transfusionales, tabaquismo ni alcoholismo. Sus antecedentes ginecológicos eran GIP1V1A0 con ciclos regulares de 30 x 4. Es secretaria, con nivel socioeconómico medio. Consulta por cuadro clínico de 6 meses de evolución de disnea progresiva, ortopnea y edema de miembros inferiores, cuadro exacerbado en las últimas dos semanas con disnea de reposo, palpitaciones y dolor en hipocondrio derecho. A su ingreso presenta fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida 118 latidos por minuto, hipoxemia con SAT O<sub>2</sub> 84% y PaO<sub>2</sub> 54mmHg, ingurgitación yugular de 5 cm, hepatomegalia, ascitis grado 2, edema de miembros inferiores grado 2 y acropaquias. A la auscultación cardiopulmonar tenía un soplo grado IV/IV pansistólico continuo más intenso en foco mitral y tricuspídeo y estertores en bases pulmonares. Se hospitaliza con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada y se inicia estudio con un ecocardiograma realizado en fibrilación auricular. Se demuestra un crecimiento biauricular severo, aurícula izquierda con volumen de 81 ml y aurícula derecha de 76.2 ml, válvula mitral con área 2.2 cm<sup>2</sup>, con ligero engrosamiento de valva antero medial sin otras lesiones aparentes; flujo mitral por doppler pulsado con onda E 83 cm/segundo, doppler tisular mitral con onda E' en anillo mitral lateral de 4.8 cm/segundo y en anillo mitral medial 4 cm/segundo, con relación E/E' calculada con relación al anillo mitral lateral de 17.29 y al anillo mitral medial 20.75, con claro patrón restrictivo.

El diámetro de ventrículo izquierdo conservado, con fracción de eyección calculada por Simpson de 68%,

espesor de septum 13 mm y pared libre de 11 mm con presencia de placas endocárdicas en pared septal y lateral de 3 mm de espesor; válvula aórtica trivalva, con área valvular de 2.6 cm<sup>2</sup>, gradiente medio de 13 mmHg, con ligera calcificación, sin lesiones vegetantes. En la valoración de cavidades derechas se observa diámetro de anillo tricuspídeo de 2.8 cm<sup>2</sup>, con jet de regurgitación de 2.3 m/segundo, cálculo de presión sistólica de arteria pulmonar estimado de 29 mmHg, desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo de 23.3 mm, onda S' del ventrículo derecho en doppler tisular pulsado de 21.8 cm y con obliteración en su ápex. En espacio pericárdico se demuestra derrame ligero cuantificado en 110ml. (Figura 1).

Figura 1.



Ecocardiograma transtóraco A (Ventana paraesternal eje corto transversal) Se aprecia parte del septum interventricular con moteado fino con patrón de ecogenidad heterogénea (flecha). B (Ventana paraesternal longitudinal) Se aprecia en la parte inferior apertura de válvula mitral con ligero engrosamiento de la valva anterior (flecha naranja) y con derrame pericárdico posterior (flecha negra). C y D (Ventana cuatro cámaras apical en telesístole y telediástole) apreciando dilatación biauricular con ventrículos de tamaño conservado, placas endocárdicas de predominio en ventrículo izquierdo (flecha naranja), obliteración de ápex de ventrículo derecho (flecha azul).

La función renal estaba conservada, electrolitos en equilibrio, la hemoglobina era 13.0 gr/dl, el volumen corpuscular medio de 90.1 fl, HCM 30 pg, leucocitos de 9280/ $\mu$ L, neutrófilos de 7460/ $\mu$ L, eosinófilos de 150/ $\mu$ L, plaquetas 172.000/ $\mu$ L.

Se diagnostica miocardiopatía restrictiva y se inicia estudio etiológico descartando, en orden de frecuencia, esclerosis sistémica con anticuerpos anti-Scl 70 y anti centrómero negativos, sin compromiso de otros órganos; enfermedades infiltrativas tipo amiloidosis con tejido celular subcutáneo negativo para coloración de rojo Congo, ausencia de compromiso renal y hepático; se descartó por antecedentes enfermedades de depósito lisosomal Hur-



ler y Fabry, y perfil TORCH negativo. Ante ausencia de diagnóstico se realiza un estudio de hemodinamia que reporta coronarias sin lesiones, ventriculografía derecha e izquierda con signo de raíz cuadrada positivo y datos indicativos de fibrosis severa (Figura 2).

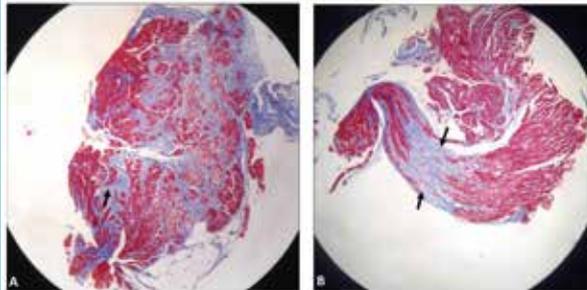
Figura 2.



Monitorización en sala de hemodinamia. En curva de presión ventricular se observa signo de "raíz cuadrada" el cual define patrón hemodinámico restrictivo.

Se realizó biopsia del ventrículo derecho a nivel del septum interventricular y el estudio histopatológico bajo tinción tricrómica de Masson y hematoxilina eosina fue compatible con fibrosis endomiocárdica (Figura 3).

Figura 3.



Biopsia endomiocárdica tinción tricrómica de Masson 40X A (corte transversal), B (corte longitudinal). Tejido endomiocárdico con fibrosis subendocárdica focal, e intersticial (flechas) en grado moderado, la cual diseca y reemplaza las células miocárdicas, algunas de ellas muestran cambios hipertróficos.

Se inició tratamiento farmacológico de falla cardíaca aguda con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's) y oxigenoterapia con rápida mejoría. Se dio de alta con enalapril, metoprolol succinato, furosemida, espironolactona y anticoagulación con rivaroxabán y se encuentra en seguimiento ambulatorio durante 14 meses. Su clase funcional es NYHA<sup>2</sup>, en fibrilación auricular permanente con adecuado control de respuesta ventricular. Se ha diferido el tratamiento qui-

rúrgico, por no progresión de los síntomas con adecuada adherencia al tratamiento instaurado.

### Discusión:

Las miocardiopatías restrictivas son afecciones caracterizadas por una restricción al llenado ventricular causada por tejido endocárdico, subendocárdico o miocárdico anormal que produce una alteración de la distensibilidad ventricular. Clásicamente se manifiesta como insuficiencia cardíaca con síntomas predominantes secundarios a falla de cavidades derechas<sup>1</sup>.

Es importante el correcto abordaje etiológico que permita la instauración rápida del tratamiento, a fin de mejorar el pronóstico en estos pacientes que, por lo general, son adultos jóvenes. Una de sus causas reconocidas es la enfermedad de Davies o fibrosis endomiocárdica, una enfermedad de etiología desconocida endémica en países tropicales principalmente en África ecuatorial. Históricamente, se relaciona con la endocarditis de Löeffler, actualmente diferenciadas porque la eosinofilia sérica y miocárdica no se presenta consistentemente en la fibrosis endomiocárdica, mientras que en la endocarditis de Löeffler es una condición imprescindible. Además, el curso clínico es más insidioso con progresión menos agresiva de la fibrosis<sup>2</sup>.

La fibrosis endomiocárdica es una enfermedad muy infrecuente en México encontrándose pocos casos reportados en la literatura. La mayor incidencia de esta patología se presenta en la región del África ecuatorial, en especial Uganda, sitio donde se describió por primera vez<sup>3</sup>. Se encuentra además de India y China, y en Sur América, Brasil y Colombia. Afecta a personas jóvenes con una distribución bimodal a los 10 y 30 años, afectando ligeramente más a mujeres que a hombres<sup>4</sup>.

Su etiología es multifactorial interviniendo factores ambientales, dietéticos, como el bajo nivel de magnesio, toxicidad por cerio<sup>5</sup> e infecciones previas, en especial malaria<sup>6</sup>, enfermedad de Chagas<sup>7</sup>, y otras relacionadas con elevación de eosinófilos en sangre. Hay presencia de anticuerpos contra proteínas cardíacas, sin lograr establecer una clara relación causal, en parte por la distribución geográfica<sup>8</sup>. No se han encontrado datos que sugieran una predisposición genética, puesto que existen muchos reportes en migrantes que previamente habitaban áreas no endémicas.

En el año 2008, Mocumbi et al<sup>9</sup>, realizaron un estudio de campo en 214 familias de áreas rurales de Mozambique, estableciendo criterios diagnósticos de fibrosis endomiocárdica, en la que previamente el "gold standard" era la



CRITERIOS MAYORES	Puntaje
Placas > 2 mm de espesor en el endomiocardio	2
Parches menores 1 mm en el endomiocardio, afectando más de una pared del ventrículo	3
Obliteración del ápex ventricular	4
Trombo espontáneo o eco contraste sin presencia de disfunción ventricular	4
Retracción del ápex del ventrículo derecho	4
Disfunción de válvulas AV por adhesión del aparato subvalvular a la pared del ventrículo	
*De acuerdo al grado de insuficiencia valvular se da el puntaje	1-4*
CRITERIOS MENORES	
Parches delgados de endomiocardio localizados en una pared ventricular	1
Patrón restrictivo a través de las válvulas auriculo ventriculares	2
Apertura en diástole de la válvula pulmonar	2
Engrosamiento difuso de la valva anterior mitral	1
Crecimiento de aurícula con ventrículos normales	2
Realce en la densidad de la banda moderadora o de las trabéculas	1
En modo M: movimiento del septum interventricular y la pared posterior	1

biopsia endomiocárdica. En este caso, pese a cumplir criterios ecocardiográficos con un total de 13 puntos, que corresponde a una fibrosis moderada, se optó por hacer la biopsia, por ser una patología muy infrecuente en México (Tabla 1).

En la evolución clínica se distingue una fase aguda donde la característica predominante es la infiltración de eosinófilos y tejido inflamatorio en el endocardio. Se presenta clínicamente como una insuficiencia cardíaca aguda y en el ecocardiograma se observa un patrón de hiperrefringencia con infiltrados homogéneos en todo el espesor de la pared miocárdica. Por mecanismos desconocidos, algunos pacientes progresan a falla cardíaca severa y fallecen, y otros pacientes entran en fase subaguda, donde la enfermedad tiene progresión lenta, predominando sintomatología de falla cardíaca crónica con arritmias, especialmente, fibrilación auricular en el 30% de los pacientes<sup>10</sup>. Además, hay trastornos de conducción con bloqueo aurícula ventricular. La biopsia muestra tejido fibrótico con escaso o nulo tejido inflamatorio<sup>11</sup>. También existe un grupo de pacientes que presenta regresión de síntomas sin presentar secuelas<sup>12</sup>.

El tratamiento consiste en tratar la falla cardíaca, donde la piedra angular está dada por el uso de IECA's, beta-bloqueadores y diuréticos. En caso de presentar fibrilación auricular la anticoagulación está indicada<sup>4</sup>. Existe consenso en que el tratamiento quirúrgico, que consiste en endocardiotomía con resección de material fibroso más valvulopatía o reemplazo valvular mitral y tricuspídeo, incrementa la supervivencia<sup>13, 14</sup>. En este caso se dio tratamiento médico con buena evolución clínica, sin progresión de la enfermedad en 14 meses de seguimiento.

### Conclusión:

La fibrosis endomiocárdica es una causa conocida y prevalente de miocardiopatía restrictiva en países del África ecuatorial. En este caso, la enfermedad ocurrió en un área no endémica, donde es una condición muy rara. La enfermedad, pese a ser de curso menos agresivo que la endocarditis de Löeffler, tiene un mal pronóstico con alta mortalidad en fases agudas y subagudas, presentado un comportamiento progresivo de falla cardíaca en su fase crónica. En esta etapa la cirugía ha mostrado incrementar la sobrevida.



## Referencias

1. KUSHWAHA S, FALLON J, FUSTER V. Restrictive Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336: 267-276.
2. FREERS J, MASEMBE V, SCHMAUZ R, MAYANJA-KIZZA H. Endomyocardial fibrosis syndrome in Uganda. *The Lancet*. 2000; 355: 1994-1995.
3. DAVIES JNP. Endocardial fibrosis in Africans: a heart disease of obscure aetiology in Africans. *East Afr Med J*. 1948; 25:10-16.
4. GRIMALDI A, MOCUMBI A, FREERS J, LACHAUD M, MIRABEL M, FERREIRA B, et al. Tropical Endomyocardial Fibrosis. *Circulation*. 2016; 133: 2503-2515.
5. KUMARI KT, RAVIKUMAR A, KURUP PA. Accumulation of glycosaminoglycans associated with hypomagnesaemia in endomyocardial fibrosis in Kerala: possible involvement of dietary factors. *Indian Heart J*. 1997; 49: 49-51.
6. MOCUMBI AO, SONGANE M, SALOMÃO C, ULIBARRI R, FERREIRA MB, YACOUB MH. Lack of evidence of myocardial damage in children with *Plasmodium falciparum* severe and complicated malaria from an endemic area for endomyocardial fibrosis. *J Trop Pediatr*. 2011; 57: 312-314.
7. WAYENGERA M. Searching for new clues about the molecular cause of endomyocardial fibrosis by way of in silico proteomics and analytical chemistry. *PLoS One*. 2009; 4: e7420.
8. FRANCO-PAREDES C, ROUPHAEL N, MÉNDEZ J, FOLCH E, RODRÍGUEZ-MORALES AJ, SANTOS JI, et al. Cardiac manifestations of parasitic infections part 3: pericardial and miscellaneous cardiopulmonary manifestations. *Clin Cardiol*. 2007; 30: 277-280.
9. MOCUMBI A, FERREIRA M, SIDI D, YACOUB M. A Population Study of Endomyocardial Fibrosis in a Rural Area of Mozambique. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 43-49.
10. THARAKAN JA. Electrocardiogram in endomyocardial fibrosis. *Indian acing Electrophysiol J*. 2011; 11: 129-133.
11. HASSAN WM, FAWZY ME, AL HELALY S, HEGAZY H, MALIK S. Pitfalls in diagnosis and clinical, echocardiographic, and hemodynamic findings in endomyocardial fibrosis: a 25-year experience. *Chest*. 2005; 128: 3985-3992.
12. PARRY EH, ABRAHAMS DG. The natural history of endomyocardial fibrosis. *Q J Med*. 1965; 34: 383-408.
13. SCHNEIDER U, JENNI R, TURINA J, TURINA M, HESS OM. Long-term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery. *Heart*. 1998;79:362-367.
14. UENISHI E, CELEMÍN G, ARIAS C, CARVAJAL M, ARIZA LA ROTTA C. Reporte de un caso de endomiocardiopatía fibrosa en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*, 2014; 21: 414-418.



## Miocardopatía dilatada reversible asociada a hipotiroidismo severo

Gabriel Pérez Baztarrica<sup>1</sup>, Rubén Mayer<sup>1</sup>, Xavier Gallegos<sup>1</sup>, Giovanni Martínez<sup>1</sup>, Rafael Porcile.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cardiología y fisiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana. Facultad de medicina. Buenos Aires, Argentina.

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto comercial, financiero, personal u otras relaciones con otras personas u organizaciones que podrían influir inadecuadamente en este trabajo.*

Recibido el 23 de mayo 2017 / Aceptado el 18 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 132-135

### Reversible Dilated Cardiomyopathy in hypothyroidism: Case report.

Dilated cardiomyopathy is usually not reversible. In a few cases diverse etiologies can be treated and cardiomyopathy may disappear or improve significantly. The case of a young man with hypothyroidism and dilated cardiomyopathy is presented. After

thyroid hormone replacement, a severe left ventricular dysfunction became reverted.

**Keywords:** Dilated, Cardiomyopathy, hypothyroidism.

---

**Correspondencia:**  
Gabriel Pérez Baztarrica, MD  
Portela 2975 (1437).  
Buenos Aires. Argentina.  
Teléfono: (054) 1149187561.  
[gpbaztarrica@yahoo.com](mailto:gpbaztarrica@yahoo.com)



### Introducción:

La miocardiopatía dilatada (MD) es una entidad caracterizada por daño miocárdico, en la gran mayoría de los casos irreversible, con una evolución progresiva y de mal pronóstico. En unas pocas ocasiones es posible identificar una etiología cuyo tratamiento conlleva la posibilidad de revertir el daño miocárdico, con mejoría notable del cuadro clínico y del pronóstico (disfunción tiroidea, taquicardia crónica no controlada y drogas, entre otras). Se presenta el caso de un hombre joven con antecedentes de hipotiroidismo, con severa disfunción sistólica y hospitalizaciones reiteradas por insuficiencia cardíaca (IC), que revirtió clínicamente y cuyos parámetros ecocardiográficos mejoraron significativamente luego de la administración de hormonoterapia sustitutiva.

### Caso clínico:

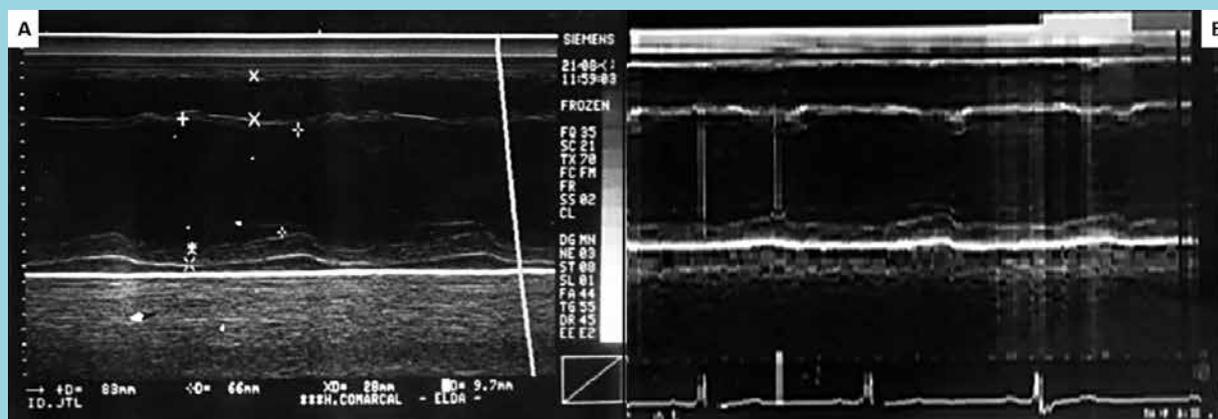
Hombre de 38 años con antecedentes de hipertensión arterial y hospitalizaciones reiteradas por IC entre el 2009-2012. Por ecocardiografía se evidenció una dilatación de ventrículo izquierdo (DDVI 63) con hipocinesia

global y severo deterioro de la función sistólica con una fracción de eyección (FE) de 32% (Fig. 1A). Durante su seguimiento se descartó enfermedad coronaria (cinocoronariografía sin lesiones angiográficas significativas), miocarditis (falta de antecedentes, cuadro clínico, resonancia magnética y ausencia de uso de drogas). El único dato de relevancia clínica fue el diagnóstico en 2012 de hipotiroidismo severo, con TSH de 150 mUI/dl. No presentaba otros signos o síntoma de hipotiroidismo. Se instauró el tratamiento para IC crónica (enalapril, eplerenona, carvedilol) agregándose levotiroxina 100 microgramos/día. Sin embargo, al cabo de unos meses el paciente abandonó toda medicación cardiológica, continuando únicamente con el tratamiento endocrinológico. A partir de ese momento permaneció totalmente asintomático.

En mayo de 2016 se hospitalizó por un cuadro de dolor retroesternal atípico e hipertensión arterial 190/110 mmHg, sin signos de IC al examen físico. En el ecocardiograma el VI presentaba diámetros conservados (DDVI 47) y deterioro leve de la función sistólica (FE 50%) (Fig. 1B). En el laboratorio se evidenció una TSH de 15 mUI/dl y

Figura 1.

A) Imagen ecocardiografía que evidenció dilatación del VI (DDVI 63 mm) con una FE 32%. Se detallan los valores de laboratorio y ecocardiográficos antes de iniciar el tratamiento de sustitución hormonal. B) Se evaluaron los mismos parámetros luego de 12 meses de tratamiento con levotiroxina, 150 mg al día, observándose una sustancial mejoría de los mismos.



	BASALES	12 meses	
TSH	150	4.5	(0.35–4.94 uIU/ml)
Hemoglobina	11.9	13.9	(13–16 g/dl)
Colesterol	255	195	(<200 mg/dl)
DDVI	63	47	(45–55 mm)
Fracción Eyección VI	32	50	(55–60%)

Ecocardiograma modo M que muestra las mediciones de ventrículo izquierdo y niveles de TSH antes (a izquierda, A) y después (a derecha, B) del tratamiento con levotiroxina



T4 libre de 2,5 ng/dl; el resto de los parámetros bioquímicos fueron normales. Se instauró tratamiento de su hipertensión arterial y ajuste de su hormonoterapia tiroidea.

Una RM cardíaca con gadolinio mostró un VI de volúmenes y función sistólica conservadas, con engrosamiento y motilidad parietal normales.

### **Discusión:**

El hipotiroidismo como factor etiológico de la miocardiopatía dilatada es sumamente infrecuente, especialmente ahora en que tanto el diagnóstico como el tratamiento son sencillos y accesibles.<sup>1</sup> Existe considerable evidencia de que una función tiroidea disminuida es un factor agravante de la insuficiencia cardíaca, mediado por alteración de los lípidos y aterosclerosis acelerada, inotropismo y cronotropismo negativo, estimulación de la fibrosis miocárdica, aumento de la post-carga e inducción de un programa genético que se asemeja al de la hipertrofia patológica.<sup>2-3-4</sup> Las hormonas tiroideas, principalmente la T3, ejercen sus acciones celulares a través de la unión a los receptores nucleares de la hormona tiroidea en el miocito. La unión de estos receptores a la T3 conduce a la transcripción óptima de secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN); estos genes codifican tanto proteínas regulatorias como estructurales relacionadas con la función contráctil (Cadena pesada  $\beta$  – miosina y fosfolambano entre otras).<sup>5</sup>

En el paciente presentado, si bien otros mecanismos como la hipertensión arterial muy probablemente contribuyeron en alguna medida al daño de la función ventricular, la severidad y duración del hipotiroidismo y la posterior mejoría clínica y de los parámetros ecocardiográficos

con levotiroxina surgen como las causas más directas del daño miocárdico inicial y de su ulterior recuperación, respectivamente.

Dos aspectos de este caso clínico llamaron poderosamente la atención: 1) la ausencia de síntomas generales como fatiga y debilidad, al punto de permitirle realizar importante actividad deportiva sin limitaciones, 2) la ausencia de derrame pericárdico. Infrecuentemente, el hipotiroidismo puede presentarse de forma atípica y afectar exclusivamente al sistema cardiovascular, lo que parece explicar lo ocurrido en este paciente (no presentaba otros síntomas y/o signos asociados al hipotiroidismo). La ausencia de derrame pericárdico, el hallazgo por lejos más frecuente en la afectación cardíaca del Hipotiroidismo (en particular en sus formas más severa y de larga evolución), fue un dato inesperado. Sin embargo, también fue observado en dos casos publicados de hipotiroidismo severo y miocardiopatía.<sup>6</sup>

### **Conclusión:**

El hipotiroidismo severo como causa de MD, si bien es bastante infrecuente, debe incluir en la búsqueda etiológica de los casos de miocardiopatía de causa no aclarada. El diagnóstico es expedito y el tratamiento relativamente sencillo, con la posibilidad de reversión completa, o casi completa, del daño miocárdico y, por lo tanto, de la mejoría clínica y del pronóstico de estos pacientes. Las manifestaciones sistémicas, así como el derrame pericárdico, manifestaciones clásicas del hipotiroidismo avanzado, pueden estar ausentes en la miocardiopatía hipotiroidea lo cual debe tenerse en consideración para no descartar el diagnóstico.



## Referencias

1. KASPER E, AGEMA W, HUTCHINS G, DECKERS J. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinic pathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 586-590.
2. PINGITORE A, LANDI P, RACITI M, RIPOLI A, SCARLATTINI M, L'ABBATE A, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003; 107:708 –713.
3. VARGAS-URICOECHEA H, BONELO-PERDOMO A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep.* 2017; 14:48-58.
4. MARTÍNEZ F. Thyroid hormones and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016; 21:361-364.
5. IRWIN K, DANZI S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation.* 2007; 116:1725-1735.
6. SHUVY M, TAYERSHIFMAN O, NUSAIR S, PAPP O, LOTAN C. *Cardiovasc Pathol.* 2009; 18: 183-186.



## Artículo de Revisión

# Impacto de la Dieta Mediterránea sobre las lipoproteínas de alta densidad

Guadalupe Echeverría<sup>1</sup>, Attilio Rigotti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Nutrición Molecular y Enfermedades Crónicas

<sup>2</sup> Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

Recibido el 4 de mayo 2017 / Aceptado el 8 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 136-143

**Resumen:** Los niveles, la composición lipídica y proteica y las propiedades funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) determinan las funciones biológicas de esta fracción lipoproteica y su papel protector contra el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estos parámetros de las HDL pueden ser modulados por intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. En las dos últimas décadas, se ha establecido que el consumo de una dieta mediterránea, especialmente cuando se suplementa

con aceite de oliva extra virgen, mejora diferentes parámetros cuantitativos (niveles de colesterol y número de partículas, en particular de mayor tamaño) y cualitativo-funcionales (capacidad de eflujo celular y esterificadora de colesterol libre, así como las actividades antioxidantes, de relajación endotelial y anti-inflamatoria) de las partículas de HDL en humanos. Estos efectos probablemente contribuyen a la acción protectora ampliamente demostrada para la dieta mediterránea frente a diferentes enfermedades crónicas.

### Correspondencia:

Dr. Attilio Rigotti,  
Diagonal Paraguay #362 - 4° Piso, Santiago, 8330024, Chile.  
Teléfono: 56-2-23543832.  
[arigotti@med.puc.cl](mailto:arigotti@med.puc.cl)



## Mediterranean Diet and HDL

Levels, lipid and protein composition, and functional properties of high density lipoproteins (HDL) determine the biological functions of this lipoprotein fraction and its protective role in cardiovascular disease. These HDL-related parameters can be modulated by pharmacological and non-pharmacological interventions. In the last two decades, it has been established that consumption of Mediterranean diet, especially when supplemented with extra virgin olive oil, improves different quantitative parameters

(cholesterol levels and number of particles, as well as particle size) and functional properties (cell cholesterol efflux, cholesterol esterification as well as antioxidant, endothelial relaxation, and anti-inflammatory activities) of HDL in humans. Most likely, these effects contribute to the widely demonstrated benefits of Mediterranean diet intake against different chronic diseases.

**Keywords:** Mediterranean Diet, HDL, cardiovascular disease.



Los niveles séricos de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se correlacionan inversamente con el riesgo cardiovascular aterosclerótico y la presencia de cifras de colesterol HDL más altas se considera como un factor protector contra el desarrollo de esta enfermedad<sup>1-3</sup>. Las partículas de HDL remueven el exceso de colesterol de los tejidos periféricos, transportándolo a través del plasma y entregándolo al hígado para su excreción biliar<sup>4,5</sup>. Este proceso se conoce como transporte reverso del colesterol y sería uno de los principales mecanismos que explican el efecto anti-aterogénico de las HDL<sup>6,7</sup>.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las partículas de HDL no solamente participan en la modulación del metabolismo del colesterol, sino que, además, ejercen un efecto protector sobre el organismo a través de múltiples capacidades que involucran a diferentes componentes lipídicos o proteicos asociados a las HDL (Figura 1)<sup>4,5</sup>. Dentro de estas funciones adicionales de las HDL destacan las capacidades anti-oxidante, anti-agregante plaquetaria, anti-apoptótica y anti-inflamatoria, la estimulación de la óxido nítrico sintasa endotelial, la protección de las células  $\beta$  pancreáticas, así como la participación en el transporte de microARNs<sup>4,5,8</sup>, varias de las cuales también podrían ser relevantes en la acción anti-aterogénica de esta clase de lipoproteínas.

Figura 1. Actividades funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).



Diferentes estudios han demostrado que las partículas de HDL no solamente participan en el transporte reverso de colesterol, sino que además ejercen una variedad de otras funciones que podrían explicar el efecto protector cardiovascular.

De hecho, varias condiciones de riesgo cardiovascular se asocian a deficiencia en algunas de estas funciones de las HDL más allá de la presencia de niveles bajos de colesterol HDL (Figura 2). Por ejemplo, la diabetes

Figura 2. Transición entre funcionalidad normal y alterada de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).



Los distintos factores de riesgo cardiovascular deterioran la funcionalidad de las partículas de HDL y ésta se restituye mediante la corrección de dichos factores a través intervenciones de estilo de vida saludable y/o tratamiento farmacológico.

mellitus tipo 2 determina una importante disfuncionalidad anti-inflamatoria y anti-oxidante de las partículas de HDL, tanto en pacientes diabéticos crónicos<sup>9</sup> como en aquellos que están cursando una descompensación metabólica aguda<sup>10</sup>.

Por lo tanto, el desarrollo farmacológico centrado en las lipoproteínas HDL no debiera enfocarse exclusivamente en la búsqueda de nuevas drogas que aumenten los niveles de colesterol HDL, sino que, además, mejoren las capacidades funcionales de las partículas de HDL. Por ejemplo, el ácido nicotínico no sólo incrementa las cifras de colesterol HDL, sino que también mejora la acción de las partículas de HDL comoceptoras de colesterol durante el eflujo celular de este lípido<sup>11,12</sup>. Por otro lado, nuevos fármacos en desarrollo -como los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) que elevan los niveles de colesterol HDL- también aumentan la capacidad funcional intrínseca de las partículas de HDL en el proceso de eflujo celular de colesterol<sup>13,14</sup>, aunque todavía no se ha demostrado su real beneficio clínico en la reducción de eventos cardiovasculares.

Además del manejo farmacológico, existe evidencia que sustenta el efecto de diferentes nutrientes, ingredientes y alimentos naturales, y alimentos funcionales sobre el metabolismo y la funcionalidad de las lipoproteínas HDL (Figura 2)<sup>15-19</sup>. Por ejemplo, una dieta con bajo aporte de ácidos grasos transesterificados e hidratos carbonos refinados, así como un consumo moderado de alcohol, se asocia a niveles más altos de colesterol HDL<sup>15-19</sup>. Adicionalmente, el consumo de jugos ricos en antioxidantes, aceites de origen marino, vitaminas antioxidantes y bebidas alcohólicas determina una mejoría en la capacidad



anti-oxidante y/o de eflujo de colesterol de las partículas de HDL<sup>15-19</sup>. En conjunto, esta evidencia apoya la importancia del manejo no farmacológico de los niveles y las actividades funcionales de las HDL en un contexto integral del control del riesgo cardiovascular aterosclerótico (Figura 2).

Actualmente, se propone que más allá del ajuste de un nutriente o alimento específico, las intervenciones nutricionales destinadas al control de las enfermedades crónicas se deben basar en recomendaciones centradas en patrones generales de alimentación saludable. En este contexto, la recomendación del consumo de una alimentación de tipo mediterránea es totalmente consistente con esta propuesta. Este patrón alimentario se caracteriza por un elevado consumo de frutas, verduras, cereales integrales, leguminosas, frutos secos, pescados, carnes blancas y aceite de oliva. Además, incluye una ingesta moderada de lácteos fermentados, bajo consumo de carnes rojas y el uso de vino con moderación acompañando las comidas<sup>20</sup>. Nutricionalmente, esta alimentación exhibe un bajo aporte de grasas saturadas y proteínas de origen animal, alto consumo de antioxidantes, fibra y grasas monoinsaturadas y un balance adecuado en ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3<sup>20</sup>. Además, este patrón de alimentación representa la dieta con mejor evidencia clínica de beneficio en el manejo de las enfermedades crónicas, incluyendo la enfermedad cardiovascu-

lar<sup>21</sup>. De hecho, la dieta mediterránea ha demostrado su impacto favorable tanto en prevención primaria<sup>22</sup> como secundaria<sup>23</sup> de eventos cardiovasculares clínicos. Queremos destacar que el estudio multicéntrico de intervención PREDIMED<sup>22</sup> -desarrollado en España- constituye la iniciativa más importante realizada hasta la fecha para obtener la evidencia de mayor calidad posible sobre los beneficios clínicos de la dieta mediterránea.

El impacto favorable de la dieta mediterránea sobre el riesgo cardiovascular estaría determinado por efectos beneficiosos sobre factores de riesgo tradicionales, incluyendo la dislipidemia aterogénica, como factores de riesgo no tradicionales, incluyendo la oxidación de diferentes biomoléculas, la resistencia a la insulina, la inflamación y la disfunción endotelial y otras condiciones clínicas proaterogénicas, como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2<sup>24-27</sup>.

Es interesante que el consumo de dieta mediterránea y sus componentes muestra un efecto significativo en diferentes parámetros relacionados con el metabolismo y la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad (Tabla 1). En primer lugar, un metaanálisis de estudios observacionales transversales y prospectivos, en 33.847 individuos, demostró que una alta adherencia a la dieta mediterránea se asoció positiva y significativamente con niveles más altos de colesterol HDL<sup>28</sup>. Adicionalmente, un estudio metabólico estableció que el aumento detectado en

**Tabla 1. Impacto de la dieta mediterránea sobre parámetros cuantitativos y funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).**

Parámetros asociados a HDL	Efecto de la dieta mediterránea	Referencia
<i>Aspectos cuantitativos</i>		
Colesterol y fosfolípidos HDL	Aumento	28,30,33
Triglicéridos HDL	Disminución	33
Paraoxonasa-1 asociada a HDL	Aumento	33
Catabolismo fraccional de apo A-I	Disminución	29
Número total de partículas HDL	Aumento	31
Partículas de HDL grandes	Aumento	31
<i>Aspectos cualitativos</i>		
Oxidación de HDL	Disminución	33
Capacidad esterificadora de colesterol	Aumento	33
Capacidad de eflujo de colesterol celular	Aumento	33
Acción antioxidante	Aumento	33
Actividad antiinflamatoria	Aumento	33
Acción inductora de óxido nítrico endotelial	Aumento	33

***El consumo de dieta mediterránea y sus componentes muestran un efecto favorable sobre diferentes aspectos cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas de alta densidad.***



los niveles de colesterol HDL y de la apolipoproteína A-I (apo A-I), principal componente proteico de las HDL, por el consumo de dieta mediterránea, se explicaría por una reducción significativa en la tasa de catabolismo fraccional de la apo A-I, sin cambios aparentes en la síntesis de HDL o de sus componentes proteicos<sup>29</sup>. Más importante, el estudio PREDIMED ha demostrado prospectivamente que la implementación de una dieta mediterránea tiene un efecto significativo sobre los niveles de colesterol HDL<sup>30</sup>. En este estudio, 772 adultos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron randomizados a una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen o frutos secos en comparación con una dieta baja en grasa como grupo control. Después de 3 meses de intervención, mientras el grupo control no mostró cambios en los niveles de colesterol HDL, ambos grupos de dieta mediterránea mostraron un aumento significativo en el colesterol HDL con un impacto de mayor magnitud en el caso de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva<sup>30</sup>. Es interesante que la dieta mediterránea también redujo los niveles de triglicéridos sin cambios significativos en los niveles de colesterol LDL<sup>30</sup>. Adicionalmente, otra subcohorte de PREDIMED (n=169) permitió establecer que ambas intervenciones con dieta mediterránea por el plazo de un año, ya sea con aporte adicional de aceite de oliva o frutos secos, modificaron el patrón de las subpoblaciones de partículas de HDL - evaluado mediante espectroscopía por resonancia magnética nuclear - detectando un aumento en los niveles de partículas de HDL de mayor tamaño<sup>31</sup>, las cuales han demostrado epidemiológicamente una asociación con menor riesgo cardiovascular<sup>32</sup>. Adicionalmente, el grupo que recibió la dieta mediterránea suplementada con frutos secos mostró un aumento en el número total de partículas de HDL circulantes<sup>31</sup>, un parámetro que también se ha relacionado con protección cardiovascular (revisado en 32). El efecto protector de un mayor número de partículas de HDL así como de aquellas HDL de mayor tamaño se atribuye a que determinan una mayor capacidad del plasma para prevenir el depósito y/o remover el exceso de colesterol acumulado en los tejidos periféricos, incluyendo los macrófagos de la capa íntima de la pared arterial donde se desarrolla el proceso aterogénico.

Adicionalmente, no puede descartarse que ambas intervenciones nutricionales basadas en la dieta mediterránea pudieran haber determinado efectos favorables en la composición y en la funcionalidad de las partículas de HDL (Tabla 1). De hecho, un trabajo reciente del mismo estudio PREDIMED<sup>33</sup> ha aportado evidencia que apo-

ya esta posibilidad. En primer lugar, este nuevo reporte corroboró que ambos grupos con dieta mediterránea aumentaron el porcentaje de partículas de HDL de mayor tamaño en comparación con el grupo intervenido con la dieta baja en grasas<sup>33</sup>. La adherencia a dieta mediterránea también mejoró la composición de las partículas de HDL. Ambas ramas de dieta mediterránea disminuyeron el contenido de triglicéridos, mientras que la dieta suplementada con aceite de oliva aumentó el nivel de fosfolípidos presentes en la superficie de las HDL y atenuó su daño oxidativo. La dieta mediterránea con aceite de oliva disminuyó los niveles de malondialdehído y aumentó la resistencia de las HDL a oxidación *in vitro*<sup>33</sup>. Adicionalmente, ambas dietas mediterráneas incrementaron la capacidad de las partículas de HDL para estimular el eflujo de colesterol desde macrófagos humanos en cultivo, mientras que la dieta suplementada con aceite de oliva, además, aumentó la capacidad esterificadora de colesterol libre, la capacidad antioxidante, los niveles de la enzima antioxidante paraoxonasa-1, la producción de óxido nítrico endotelial y la actividad antiinflamatoria de las HDL<sup>33</sup>. Estos novedosos e importantes datos del estudio PREDIMED motivaron un comentario editorial ad hoc en la revista *Circulation*<sup>34</sup>.

El mayor efecto observado sobre los niveles y la calidad de las partículas de HDL por el consumo de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen se explica probablemente por el contenido de polifenoles de este ingrediente alimentario. Efectivamente, el consumo específico de aceite de oliva extra virgen con alto contenido de polifenoles incrementa los niveles de colesterol HDL y modifica la composición lipídica y proteica así como las actividades funcionales de las partículas de HDL, en comparación con aceite de oliva bajo en polifenoles<sup>35-38</sup>. Adicionalmente, la manipulación selectiva del nivel de compuestos fenólicos presentes en aceite de oliva ha demostrado su acumulación en las HDL circulantes, aumentando el tamaño, reduciendo el contenido de triglicéridos y mejorando el daño oxidativo de estas partículas de HDL<sup>39, 40</sup>.

### Conclusión:

En humanos, el consumo de una dieta mediterránea, especialmente cuando se suplementa con aceite de oliva extra virgen, mejora diferentes parámetros cuantitativos (niveles de colesterol y número de partículas, en particular de mayor tamaño) y cualitativo-funcionales (capacidad de eflujo celular y esterificadora de colesterol libre y funciones antioxidante, de relajación endotelial y



antiinflamatoria) de HDL. Estos efectos probablemente contribuyen a la acción protectora cardiovascular y frente a otras enfermedades crónicas demostrada para la dieta mediterránea en países del hemisferio norte.

Por otro lado, el conjunto de la evidencia beneficiosa acumulada para este tipo de alimentación saludable junto con la existencia de un ecosistema y producción alimentaria de tipo mediterráneo en la región central de Chile (20, 21,41,42), debiera llevar a promover este patrón de alimentación en nuestra práctica clínica así como en políti-

cas nacionales de salud pública para el manejo preventivo y terapéutico de la creciente prevalencia de factores de riesgo y enfermedades crónicas en la población chilena.

### **Agradecimientos:**

Queremos reconocer el liderazgo del Dr. Federico Leighton (Q.E.P.D.) en la promoción y el estudio de la aplicación de la dieta mediterránea en Chile, así como el apoyo de Fundación Alimenta y Fundación Banmédica, y el financiamiento del proyecto FONDECYT N°1150399.

## **Referencias**

1. LEWIS GF, RADER DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96: 1221-32.
2. SCANU AM, EDELSTEIN C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J*. 2008; 22: 4044-54
3. KOMODA T (editor). *The HDL Handbook. Biological Functions and Clinical Implications*. 2nd Edition. New York: Academic Press; 2013
4. SORAN H, HAMA S, YADAV R, DURRINGTON PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23: 353-66.
5. RYE KA, BARTER PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res*. 2014; 55: 168-79
6. KHERA AV, RADER DJ. Future therapeutic directions in reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*. 2010; 12: 73-81
7. HELLERSTEIN M, TURNER S. Reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25: 40-7
8. CONTRERAS-DUARTE S, VARAS P, AWAD F, BUSSO D, RIGOTTI A. Protective role of high density lipoproteins in sepsis: basic issues and clinical implications. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31: 34-43
9. MORGANTINI C, NATALIA, BOLDRINI B, IMAIZUMI S, NAVAB M, FOGELMAN AM, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:2617-23.
10. AWAD F, CONTRERAS-DUARTE S, MOLINA P, QUIÑONES V, SERRANO V, ABBOTT E, et al. Antioxidant dysfunctionality of high-density lipoproteins (HDL) in decompensated diabetic patients. *Nutr Hosp*. 2015;32:1131-8
11. FIGUEROA C, DROPELMANN K, QUIÑONES V, AMIGO L, MENDOZA C, SERRANO V, et al. Nicotinic acid increases cellular transport of high density lipoprotein cholesterol in patients with hypoalphalipoproteinemia. *Rev Med Chil*. 2015;143:1097-104
12. YADAV R, LIU Y, KWOK S, HAMA S, FRANCE M, EATOUGH R, et al. Effect of Extended-Release Niacin on High-Density Lipoprotein (HDL) Functionality, Lipoprotein Metabolism, and Mediators of Vascular Inflammation in Statin-Treated Patients. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001508



13. YVAN-CHARVET L, MATSURA F, WANG N, BAMBERGER MJ, NGUYEN T, RINNINGER F, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by Torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2007; 27: 1132-38
14. YVAN-CHARVET L, KLING J, PAGLER T, LI H, HUBBARD B, FISHER T, et al. Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1430-8
15. CARSON JA. Nutrition therapy for dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2003;3:397-403
16. MOORADIAN AD, HAAS MJ, WONG NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev.* 2006; 27: 2-16
17. SIRI-TARINO PW. Effects of diet on high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13: 453-60
18. ANDERSEN CJ, FERNANDEZ ML. Dietary approaches to improving atheroprotective HDL functions. *Food Funct.* 2013; 4: 1304-13.
19. MILLAR CL, DUCLOS Q, BLESSO CN. Effects of dietary flavonoids on reverse cholesterol transport, HDL metabolism, and HDL function. *Adv Nutr.* 2017; 8: 226-239.
20. URQUIAGA I, ECHEVERRÍA G, DUSSAILLANT C, RIGOTTI A. Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet. *Rev Med Chil.* 2017;145: 85-95.
21. DUSSAILLANT C, ECHEVERRÍA G, URQUIAGA I, VELASCO N, RIGOTTI A. Current evidence on health benefits of the mediterranean diet]. *Rev Med Chil.* 2016; 144: 1044-1052.
22. ESTRUCH R, ROS E, SALAS-SALVADÓ J, COVAS MI, CORELLA D, ARÓS F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1279-90.
23. DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, DELAYE J, MAMELLE N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99: 779-85.
24. ROS E, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, ESTRUCH R, SALAS-SALVADÓ J, FITÓ M, MARTÍNEZ JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014; 5: 330S-6S.
25. CHIVA-BLANCH G, BADIMON L, ESTRUCH R. Latest evidence of the effects of the Mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 446-50.
26. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, SALAS-SALVADÓ J, ESTRUCH R, CORELLA D, FITÓ M, ROS E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58: 50-60.
27. SALAS-SALVADÓ J, GUASCH-FERRÉ M, LEE CH, ESTRUCH R, CLISH CB, ROS E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2016;pii: jn218487.
28. GODO S, ZAPPALÀ G, BERNARDINI S, GIAMBINI I, BES-RASTROLLO M, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2017; 68: 138-148.
29. RICHARD C, COUTURE P, DESROCHES S, LICHTENSTEIN AH, LAMARCHE B. Effect of an isoenergetic traditional Mediterranean diet on apolipoprotein A-I kinetic in men with metabolic syndrome. *Nutr J.* 2013; 12: 76.
30. ESTRUCH R, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, CORELLA D, SALAS-SALVADÓ J, RUIZ-GUTIÉRREZ V, COVAS MI, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 1-11.
31. DAMASCENO NR, SALA-VILA A, COFÁN M, PÉREZ-HERAS AM, FITÓ M, RUIZ-GUTIÉRREZ V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2013; 230: 347-53.
32. ROSENSON RS, BREWER HB JR, CHAPMAN MJ, FAZIO S, HUSSAIN MM, KONTUSH A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem.* 2011; 57: 392-410.
33. HERNÁNDEZ Á, CASTAÑER O, ELOSUA R, PINTÓ X, ESTRUCH R, SALAS-SALVADÓ J, et al. Mediterranean diet improves high-density lipoprotein function in high cardiovascular risk Individuals: A randomized controlled trial. *Circulation.* 2017; 135: 633-643.
34. RADER DJ. Mediterranean approach to improving high density lipoprotein function. *Circulation.* 2017; 135: 644-647.



35. COVAS MI, NYSSÖNEN K, POULSEN HE, KAIKKONEN J, ZUNFT HJ, KIESEWETTER H, et al; EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 333-41.
36. LOU-BONAFONTE JM, FITÓ M, COVAS MI, FARRÀS M, OSADA J. HDL-related mechanisms of olive oil protection in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10: 392-409.
37. PEDRET A, CATALÁN Ú, FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, FARRÀS M, VALLS RM, RUBIÓ L, et al. Impact of virgin olive oil and phenol-enriched virgin olive oils on the HDL proteome in hypercholesterolemic subjects: A double blind, randomized, controlled, cross-over clinical trial (VOHF Study). *PLoS One.* 2015; 10: e0129160.
38. HERNÁEZ A, FARRÀS M, FITÓ M. Olive oil phenolic compounds and high-density lipoprotein function. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 47-53.
39. HERNÁEZ Á, FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, FARRÀS M, CATALÁN Ú, SUBIRANA I, MONTES R, et al. Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 2115-9.
40. FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, VALLS RM, CASTAÑER O, RUBIÓ L, CATALÁN Ú, PEDRET A, et al. Polyphenol rich olive oils improve lipoprotein particle atherogenic ratios and subclasses profile: A randomized, crossover, controlled trial. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60: 1544-54.
41. ECHEVERRÍA G, DUSSAILLANT D, MCGEE E, URQUIAGA I, VELSACO N, RIGOTTI A. Applying the Mediterranean diet for chronic disease prevention and treatment beyond the Mediterranean Basin. In: *The Mediterranean Region.* Fuert-Bjelis B, ed. InTechOpen. Rijeka, Croatia. En prensa
42. ECHEVERRÍA G, DUSSAILLANT D, MCGEE E, MENA C, NISTSCHKE MP, URQUIAGA I, et al. The Mediterranean Diet in the Southern Hemisphere: the Chilean Experience. *Eur J Clin Nutr.* En prensa.



## Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud?

Manuel Antonio Espinoza

Departamento de Salud Pública, Unidad de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 30 de mayo 2017 / Aceptado el 8 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 144-153

**Resumen:** Los sistemas de salud enfrentan el gran desafío de mejorar la salud de las personas en un escenario de continuos cambios en el perfil epidemiológico, de nuevas tecnologías en salud y de restricción de recursos. En este contexto, el sistema se ve obligado a priorizar en base a un conjunto de elementos que den cuenta del valor que tiene una nueva intervención para ese sistema de salud. La evaluación económica

es uno de los elementos técnicos que informa este juicio de valor. El presente artículo introduce la evaluación económica en salud al médico clínico, desde la perspectiva de un sistema de salud que busca lograr el máximo de salud con los recursos disponibles. Se contextualiza este instrumento en el proceso de evaluación de tecnologías en salud y se discute su relevancia en el actual contexto chileno.

---

**Correspondencia:**  
Dr. Manuel Espinoza, MSc PhD  
Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad  
Católica de Chile  
Teléfono: 56 2 23546807  
[maespinoza@med.puc.cl](mailto:maespinoza@med.puc.cl)



## Economic evaluation for decisions in Health Care: ¿what should the health professional know?

Health care face the challenge of improving population in the context of continuous epidemiological changes, development of new technologies and budget constraints. The system is forced to prioritize interventions based on a set of elements related to the value of a new intervention in that health system. Economic evaluation is one among different technical elements needed to arrive at a

value judgement. This article to introduce the clinical physician to health economic evaluation with a perspective of obtaining the maximal health benefits given the available resources. The value of this instrument in the evaluation of health technologies and the implications for the current Chilean situation are discussed.

**Keywords:** Economic evaluation, Health Care.



### Antecedentes:

Los sistemas de salud no tienen la capacidad de financiar todos los servicios y tecnologías que demandan todos sus beneficiarios. Esto se explica por una parte, debido al constante cambio demográfico y epidemiológico, así como la rápida innovación tecnológica que produce mejoras a la salud de ciertos grupos de pacientes (demanda). Por otro lado, los sistemas de salud enfrentan presupuestos limitados, incertidumbre debido a falta de información e ineficiencias de la gestión de los actuales recursos (oferta). Todo este contexto hace que los sistemas no tengan más remedio que priorizar dar cobertura sólo a ciertas prestaciones.

Debido a que la priorización es un proceso que inevitablemente beneficia a algunos y posterga a otros, los sistemas de salud se ven cada vez más obligados a rendir cuentas a la población respecto de cómo se llevan a cabo estas decisiones. Esto ha motivado el desarrollo de procesos, que anclados en evidencia científica, puedan dar señales de confianza a la ciudadanía que las decisiones tomadas fueron las mejores, dados los recursos disponibles y las necesidades de la población. Este tipo de proceso se ha denominado Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA), y se ha reconocido como un campo multidisciplinario que integra información médica, económica, social, ética y legal, para informar las decisiones sobre cobertura<sup>1</sup>.

Es precisamente en este marco de ETESA que la evaluación económica en salud pasa a ocupar una posición muy relevante. En efecto, corresponde a la instancia formal, técnica y científica de abordar la pregunta si vale la pena que el sistema de salud pague por una nueva intervención en salud. Esta pregunta de valor obliga a la autoridad sanitaria a hacer explícito ciertos juicios de justicia distributiva que, en definitiva, son los fundamentos de lo que conocemos como evaluación económica.

El presente artículo tiene como propósito introducir la evaluación económica en salud al médico clínico, no simplemente como un instrumento técnico, sino como un marco de análisis que facilita la integración de información clínica y financiera con juicios de valor social. En la siguiente sección se presentan los tipos de evaluación económica, para luego profundizar en análisis de costo efectividad y su interpretación. Posteriormente, se discutirá la importancia que este tipo de evidencia tiene en el actual contexto chileno y sus desafíos futuros.

### Evaluación económica en salud

#### Tipos de Evaluación Económica

La evaluación económica se define como un análisis

comparativo de cursos alternativos de acción en términos de sus costos y consecuencias<sup>2</sup>. Se distinguen cinco tipos de evaluaciones: 1. costo beneficio; 2. costo efectividad; 3. costo utilidad; 4. costo minimización; 5. costo consecuencia. Cabe destacar que el análisis de impacto presupuestario no se incluye clásicamente como un tipo de evaluación económica pues corresponde a un análisis limitado a los aspectos puramente financieros. Sin embargo, será igualmente descrito en este artículo para ofrecer al lector una visión más global de la evaluación económica.

En el **análisis de costo beneficio (ACB)**, tanto los costos como los beneficios se miden en términos monetarios. Si bien esto no es una complicación en la estimación de costos, si lo es en la de beneficios, pues obliga a monetarizar las consecuencias o beneficios de salud. Cabe destacar que en el ACB se busca representar una medida de beneficio que sea cercana al bienestar, es decir, que incluya los beneficios en salud, pero también aquellos beneficios asociados que no sean estrictamente salud. La estimación de beneficios en dinero, se puede realizar utilizando métodos tales como la evaluación contingente<sup>3</sup> o los experimentos de elección discreta<sup>4</sup>. Adicionalmente, esta valorización debe hacerse desde los individuos, pues asume que ellos son los mejores jueces de su propio bienestar, y es por lo tanto su valoración subjetiva lo que importa tomar en cuenta<sup>5</sup>.

El resultado del análisis se expresa como un beneficio neto por cada alternativa expresado en dinero. Esto es, simplemente, la magnitud de beneficios (en dinero) menos la magnitud en costos (también en dinero)<sup>6</sup>. La mayor ventaja de este tipo de análisis es que permite comparar estrategias de salud con prospectos en otras áreas de la economía, tales como, educación, vivienda o protección social. La mayor desventaja es que requiere valorar las consecuencias en dinero, por ejemplo, ¿cuánto vale un año de vida adicional? Esto ha generado una gran barrera para la realización de ACB en salud.

El **análisis de costo efectividad (ACE)** es un tipo de evaluación económica que nace como una respuesta a las críticas y complicaciones desatadas por el uso de ACB en salud; en particular en lo relativo a la monetarización de los beneficios, aunque no es la única. Dentro de otras críticas al ACB está el que no siempre el individuo es el mejor juez de su bienestar, que la estimación monetaria de beneficios depende de la capacidad de pago de las personas y que no responde una pregunta



más simple y más directa que enfrenta el tomador de decisiones, ¿vale la pena que el sistema de salud gaste su presupuesto (y no el de otros ministerios) en una nueva intervención sanitaria?<sup>7</sup>.

Si el objetivo del sistema de salud es producir salud (y no otras dimensiones del bienestar), entonces el valor estará dado por la salud adicional que logra producir una nueva intervención comparada con la salud que se habría producido si es que los recursos necesarios para financiarla hubiesen sido destinados a otras actividades del sistema de salud<sup>8</sup>. Para hacer este juicio, el análisis requiere utilizar una métrica de salud que sea comparable entre las distintas actividades del sistema de salud, por ejemplo, años de vida o años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY por su sigla en inglés Quality Adjusted Life Years)<sup>9</sup>. Así, se podrá comparar los QALYs que se esperan ganar, por ejemplo, a partir de un nuevo medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca con los QALYs que se producen en el sistema de salud debido a la asignación de esos recursos a otras actividades del sistema como programas de salud mental u oncología.

El ACE es un tipo de evaluación donde los costos son expresados en dinero y los beneficios en unidades de salud. Sin embargo, podemos distinguir dos tipos de ACE. Primero, aquel que expresa salud como outcomes clínicos específicos a la condición en evaluación (por ejemplo, infarto agudo al miocardio) y que no es comparable con los desenlaces que producen intervenciones en otras áreas (por ejemplo, enfermedades inmunológicas). Este estudio no es informativo de asignación de recursos en el sistema de salud. Segundo, aquel que utiliza una métrica comparable entre las actividades que realiza el sistema de salud (por ejemplo, QALYs). Es precisamente este último el más utilizado en evaluación económica en el mundo, pues integra las dimensiones de cantidad de salud y calidad de vida relacionada con la salud. Si bien el lector encontrará en la literatura ambos tipos de estudios, debe tener en cuenta que solamente el segundo es el que informa decisiones para la priorización, mientras que el primero es más bien un ejercicio que se asemeja a lo que describiremos más adelante como estudio de costos y consecuencias.

El **análisis de costo utilidad** (ACU) es muy similar al ACE, pues comparten sus mismos fundamentos y se operacionalizan numéricamente igual. La diferencia es que en el ACU, la medida de beneficio es utilidad relacionada con la salud en vez de salud. Para efectos prácticos, la utilidad debe ser entendida como una medida de

bienestar. Se distingue del ACB que este bienestar está restringido al componente que es explicado por el estado de salud alcanzado por un individuo, y no por otras dimensiones de calidad de vida. Bajo ciertos supuestos, se ha propuesto que el QALY puede ser considerado una medida de utilidad relacionada a la salud<sup>10</sup>. Sin embargo, para ello su construcción requiere que el componente de calidad de vida relacionada con la salud se haya cuantificado utilizando un instrumento de valoración llamado *standard gamble*<sup>11</sup>.

Debo llamar la atención al lector que la diferencia entre ACE y ACU ha sido motivo de confusión en la literatura debido a simplismos equivocados. Por ejemplo, se ha denominado ACU a todo estudio que utiliza QALYs, aún cuando en la mayoría de ellos el QALY no ha sido construido con el instrumento *standard gamble*. Sin embargo, esta discusión es relevante sólo en un terreno teórico, pero en la práctica no tiene mucha importancia. Cuando el interés es informar asignación de recursos en salud, lo que realmente importa es contar con alguna medida de salud, cuya única condición es que permita comparar resultados entre las distintas actividades que desempeña el sistema de salud. Para efectos de lo que sigue en este manuscrito, me referiré genéricamente como costo efectividad tanto al ACU como al ACE que informa asignación de recursos. En ambos tipos de estudios el estimador corresponde a una métrica que integra costos y beneficios, el cual será presentado formalmente en la siguiente sección.

El **análisis de costo minimización** (ACM) corresponde a una comparación exclusiva de los costos de las intervenciones, asumiendo que existe evidencia suficiente que demuestra que los beneficios de dichas intervenciones son iguales. Cabe destacar que cuando se comparan costos no se refiere a una comparación de precios de las intervenciones, sino que al costo esperado de manejar a un paciente con una determinada estrategia en el curso de su vida. Esto involucra a los costos directos de la tecnología pero también de los eventuales eventos adversos y complicaciones futuras. Esta perspectiva requiere modelamiento matemático que permita hacer proyecciones de los eventos que le ocurrirán a un paciente en el futuro y los costos que éstos implican. Esta aproximación a la estimación de costos es la que se utiliza para todo tipo de evaluación económica.

Se ha propuesto que el ACM debiera retirarse de la lista de los tipos de evaluación económica. El principal argumento es que nunca se tiene certeza absoluta que la efectividad de una intervención sea exactamente igual a la de



su comparador. En la práctica la evidencia proviene de un número finito de ensayos (por ejemplo, ensayos clínicos), cada uno con incertidumbre asociada, habitualmente expresada como un intervalo de confianza. En otras palabras, toda vez que existe un error estándar mayor a cero hay incertidumbre y no se puede concluir con certeza que ambas estrategias son iguales. Por lo tanto, lo correcto es también considerar los beneficios esperados e incluirlos en la evaluación<sup>2</sup>.

Finalmente, el **análisis de costo consecuencia (ACC)** es un estudio que caracteriza por un lado costos asociados a las intervenciones en comparación, y por otro lado, un conjunto de outcomes o desenlaces en salud. La diferencia con ACE y ACU es que en el ACC no se integran costos y consecuencias en un estimador, sino que se presentan de manera separada. Este tipo de análisis es por cierto útil en la caracterización de un problema de salud, pero es limitado en ayudar al juicio de valor en el contexto de otras varias actividades que desempeña un sistema de salud.

### Elementos Metodológicos de la Evaluación Económica

Si bien la evaluación económica conlleva múltiples complejidades metodológicas, hay cinco elementos básicos que deben ser siempre atendidos. Estos son: 1. la perspectiva; 2. el tiempo horizonte; 3. la tasa de descuento; 4. el modelamiento matemático; y 5. la incertidumbre asociada a las decisiones.

La **perspectiva del análisis** define al actor que utilizará la evaluación para la toma de decisiones y su propósito. Las perspectivas más habituales son la perspectiva del sistema de salud, de un tercer pagador (por ejemplo, ISAPRES en Chile), de la sociedad y de los pacientes. Las implicancias de la perspectiva son variadas, por ejemplo, la perspectiva del sistema de salud implica que los costos considerados en el análisis sólo deben incluir costos directos que incurre el sistema. En contraste, si se adopta una perspectiva social, se deben incluir costos indirectos como, por ejemplo, los gastos de bolsillo que incurren los pacientes en traslados o copagos así como el costo de pérdidas de productividad laboral. Aunque en principio parece que una perspectiva social es más adecuada, existen varios argumentos que sugieren que la perspectiva del sistema de salud resulta más consistente con el problema de asignación de recursos que enfrenta el sistema y con el arsenal metodológico disponible para ejecutar

los análisis. Para profundizar más sobre este tema se refiere al lector a literatura especializada<sup>12</sup>.

El **tiempo horizonte** corresponde al tiempo sobre el cual se estimarán los costos incurridos en el manejo de un paciente y los beneficios que se desprenden de éste. Si el sistema de salud está anclado sobre la idea de producir salud en el corto pero también largo plazo, entonces el tiempo horizonte debiera ser el curso de vida de los pacientes. Ciertas razones que hacen acortar la definición del tiempo horizonte son: que no existan diferencias relevantes entre los grupos en comparación luego de cierto periodo; o que existan grandes dificultades para modelar el curso futuro de eventos.

La **tasa de descuento** es un elemento normativo de la metodología aplicada en evaluación económica. Es ampliamente reconocido que las personas prefieren tener dinero hoy sin esperar a tenerlo mañana. De manera similar, también se ha reconocido que los logros en mejorar la salud se prefieren obtener hoy en vez del futuro, en parte porque la gente que necesita salud no puede esperar. La tasa de descuento es un instrumento que representa esta preferencia temporal tanto por dinero como por resultados en salud, dando cuenta del mayor valor de ambos componentes en el presente<sup>13</sup>. Su aplicación en estudio de evaluación económica se refleja en que las estimaciones de tanto costos como beneficios se expresan en términos de su valor presente, lo cual quiere decir que una tasa de descuento ha transformado el valor del dinero a gastar en el futuro y de los resultados a obtener en el futuro, en un valor que pueda ser comparado en el presente. Para mayor información se refiere al lector al anexo sobre tasa de descuento de la guía chilena de evaluación económica<sup>14</sup>.

El **modelamiento matemático** corresponde a un conjunto de métodos que permiten caracterizar el curso de vida de un paciente que sufre cierta condición de salud a ser modelada<sup>15</sup>. A partir de éste se estiman eventos positivos y negativos futuros, sus costos relacionados y cómo estos afectan su calidad de vida relacionada con la salud. Existen varios tipos de modelos, sin embargo, los más utilizados son los árboles de decisión, los modelos de Markov y los modelos de microsimulación<sup>16</sup>. El modelamiento permite hacer una estimación del valor presente de los costos y beneficios esperados o promedio sobre el horizonte temporal que se ha modelado. Esta estimación depende estrictamente de los supuestos estructurales so-



bre los cuales se ha construido el modelo, los cuales habitualmente se trabajan y validan con expertos clínicos.

Finalmente, las estimaciones de costo efectividad están asociadas a múltiples fuentes de **incertidumbre**<sup>17</sup>. En primer lugar la **incertidumbre de primer orden** corresponde a la falta de conocimiento de los factores que explican las diferencias entre (subgrupos) de individuos<sup>18, 19</sup>. Por otro lado, la **incertidumbre de segundo orden** se debe a la imprecisión de las estimaciones de los múltiples parámetros que alimentan los modelos de decisión, tales como, probabilidades de ocurrencia de eventos en el curso de la enfermedad, probabilidades de ocurrencia de eventos adversos, efectividad, uso de recursos, costos y utilidades<sup>20-22</sup>. Su caracterización se operacionaliza en los **análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico**. El primero corresponde a la exploración detallada de las variaciones del resultado de la evaluación cuando el valor de un parámetro cambia, manteniendo el resto constante (*ceteris paribus*). El segundo corresponde a la caracterización de los múltiples resultados de costo efectividad cuando se varían simultáneamente todos los parámetros del modelo de decisión. Este último es el más habitualmente requerido y se presenta tanto como una nube de puntos sobre el plano de costo efectividad, o como curvas de aceptabilidad de costo efectividad. Mientras el primero es simplemente una ilustración gráfica de la incertidumbre alrededor del estimador puntual, la segunda es la presentación de la probabilidad que una intervención sea costo efectiva (eje Y) en función de un umbral de costo efectividad (eje X).

### Analisis de costo efectividad

Tal como se mencionó anteriormente, la explicación que se presenta en esta sección aplica tanto para ACE como para ACU. Para mayor simplicidad considere la comparación entre dos alternativas: una nueva estrategia (1) y una estrategia que corresponde al cuidado estándar que ofrece el sistema de salud (0). El plano de costo efectividad que muestra la Figura 1 posiciona la estrategia estándar en el centro, y la estrategia nueva en algún cuadrante del plano. El eje X grafica la diferencia en beneficios y el eje Y grafica la diferencia en costos, ambos respecto de la estrategia estándar. El plano permite ubicar nuevas tecnologías en cuatro cuadrantes que tienen implicancias relevantes para las decisiones. La inmensa mayoría de las nuevas tecnologías que son evaluadas en salud se encuentran en el cuadrante nor este, es decir, son estrategias más beneficiosas pero también más caras. Sin embargo,

la innovación podría proveer de alternativas que se ubiquen en otros cuadrantes.

El estimador más habitual de costo efectividad se denomina Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI o ICER del inglés Incremental Cost-Effectiveness Ratio), de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\frac{C_1 - C_0}{B_1 - B_0} = RCEI$$

(1)

Donde el numerador corresponde a la diferencia de los valores presentes de los costos esperados de la nueva estrategia (C1) versus la estándar (C0), lo cual se denomina costo incremental. Gráficamente, esta magnitud se presenta en la Figura 1 como la distancia entre la estrategias nueva y estándar proyectada sobre el eje Y. El denominador corresponde a la diferencia del valor presente de los beneficios esperados (ej. QALY esperados) de la nueva estrategia (B1) versus la estándar (B0), lo cual se ilustra como la distancia entre ambas estrategias proyectadas sobre el eje X. Así la RCEI se interpreta como el costo adicional que se debe pagar para obtener una unidad adicional del beneficio, y es representada en la Figura 1 como la pendiente de la línea segmentada que une ambas estrategias. Cabe destacar que este resultado es expresado como un promedio por paciente o individuo.

Una nueva estrategia puede ser considerada como costo-efectiva si su RCEI es menor que un Umbral de Costo Efectividad ( $\lambda$ ), es decir:

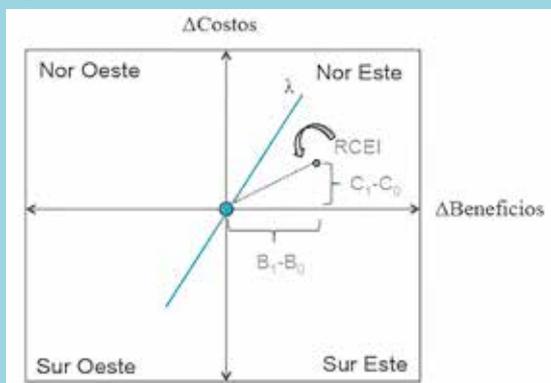
$$\frac{C_1 - C_0}{B_1 - B_0} < \lambda$$

(2)

Este umbral de costo efectividad ( $\lambda$ ) es una representación del costo de oportunidad del sistema de salud. Conceptualmente corresponde al dinero que cuesta producir una unidad adicional de salud en el sistema de salud tal cual está operando. Por lo tanto, si el dinero que cuesta producir una unidad adicional de beneficio con una nueva intervención (RCEI) es menor que lo que cuesta producirla en el sistema de salud ( $\lambda$ ), es coherente adoptar la nueva intervención. Eso significa que una nueva intervención sea costo-efectiva.



Figura 1. Plano de costo efectividad.



\*RCEI: Razón de costo efectividad incremental; B: Beneficios; C: Costos

La Figura 1 representa el umbral de costo efectividad como una línea recta que pasa por el centro del plano, cuya pendiente corresponde exactamente a su magnitud. Por lo tanto, todas aquellas estrategias ubicadas por debajo de esta línea, corresponderán a alternativas costo-efectivas, mientras que todas aquellas por arriba del umbral no son costo-efectivas. Esta representación ilustrativa es coherente con la regla de decisión presentada en la ecuación 2.

Es importante destacar que el costo-efectividad no es una comparación de costos y salud, sino que una comparación entre salud y salud. Esto es, la salud adicional ganada por la nueva estrategia versus la salud que se ha dejado de producir en el sistema de salud como consecuencia de los costos adicionales (costo de oportunidad). Este concepto se demuestra con un simple rearrreglo de la ecuación (2):

$$\frac{C_1 - C_0}{\lambda} < B_1 - B_0$$

(3)

Donde ambas expresiones de la desigualdad están en términos de beneficios en salud. La Tabla 1 muestra una aplicación de este concepto. La comparación de más de 2 estrategias se lleva a cabo mediante el denominado análisis incremental, el cual es una extensión de la explicación presentada en este artículo. Se refiere al lector a consultar la guía chilena de evaluaciones económicas para profundizar en este análisis<sup>23</sup>.

### Importancia de la evaluación económica en Chile y sus desafíos futuros

La evaluación económica en salud, en particular el análisis

de costo efectividad (ACE/ACU), ha sido reconocido como un elemento relevante para informar la toma de decisiones sobre cobertura en salud. El primer reconocimiento en el marco normativo chileno está en la Ley que creó el Régimen de Garantías Explícitas en Salud, donde se expresa que "...considerará el desarrollo de estudios con el objetivo de determinar un listado de prioridades en salud y de intervenciones que consideren la situación de salud de la población, la efectividad de las intervenciones, su contribución a la extensión o a la calidad de vida y, cuando sea posible, su relación costo efectividad"<sup>24</sup>. Posteriormente, el Ministerio de Salud elaboró una Guía Metodológica para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud<sup>23</sup>. Más recientemente, la evaluación económica se reconoce como un elemento que debe estar presente en la evaluación de tecnologías que están siendo consideradas para entrar al Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, también denominada Ley Ricarte Soto<sup>25</sup>.

Debido a la condicionalidad que expresa la Ley del Régimen GES en términos de usar costo-efectividad en la medida que exista esta evidencia, nunca se generó una real necesidad por conducir dichos estudios ni tampoco por formar profesionales capacitados. Más bien se vió postergado en comparación con el crecimiento de competen-

Tabla 1.- Interpretación del análisis de costo efectividad (estudio hipotético)

Un estudio de costo-efectividad comparó un nuevo medicamento (A) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con baja fracción de eyección comparado con la terapia habitual (B). El estudio adoptó una perspectiva del sistema público de salud y estimó el valor presente de los costos incurridos por el sistema y desenlaces ocurridos al paciente durante su curso de vida, utilizando una tasa de descuento indiferenciada del 3%. Se utilizó un modelo de Markov que permitió estimar los efectos al largo plazo. La efectividad se obtuvo de un ensayo clínico multicéntrico que incluyó ambos comparadores. Los resultados mostraron:

	Costos	QALYs	RCEI
Medicamento A	\$ 8.754.867	5.5	
Medicamento B	\$ 5.567.245	5.3	
Incremental	\$ 3.187.622	0.2	\$ 15.938.110

La interpretación de la RCEI es que por cada QALY adicional el sistema deberá pagar \$15.938.110, lo cual comparado con un umbral de referencia de \$10.500.000 (1 PIB per cápita) permite concluir que el nuevo medicamento no es costo efectivo.



cias en medicina basada en evidencia (MBE). Por cierto, la urgencia de contar con decisiones basadas en evidencia clínica le hizo sentido tanto a la autoridad sanitaria como al mundo médico, que se vió rápidamente incentivado a recibir formación para participar de estos procesos de decisión y de la construcción de guías de práctica clínica. En tanto, la formación en evaluación económica respondió al interés personal de contados profesionales que vieron en esta área un potencial de desarrollo profesional, en buena parte motivados por la experiencia internacional. Es importante destacar que en Chile la inclusión de una nueva intervención en una guía de práctica clínica no implica su cobertura. Distinto a lo que ocurre en otras jurisdicciones del mundo, en Chile la Guía Clínica es un reflejo del *lex artis* que debiese ser aplicado en el país, pero que no incluye en su elaboración elementos de eficiencia en la asignación de recursos en el sistema de salud. Por lo tanto, en la práctica mucho de lo que está recomendado en las guías clínicas chilenas no está en las canastas de cobertura.

De acuerdo a lo observado en el quehacer chileno, las decisiones de cobertura se toman de manera desagregada. En la inmensa mayoría de las decisiones de cobertura participa el asegurador público, Fondo Nacional de Salud (FONASA), quien ciertamente tiene una contraparte en el Ministerio de Hacienda cuando se trata de recursos adicionales. Por otro lado, las ISAPRES toman sus propias decisiones a discreción sin ninguna guía técnica específica. Sin embargo, habitualmente se considera como requerimiento que la tecnología esté en las guías clínicas chilenas. Finalmente el sistema de las fuerzas armadas también tiene autonomía para sus decisiones, las cuales son a discreción.

Por cierto que el Ministerio de Salud tiene un rol importante en este ejercicio decisor, especialmente en lo relativo a las coberturas del GES, y ahora más recientemente

en las que ingresan a la Ley Ricarte Soto. Por otro lado, tiene implicancias indirectas en el sector privado mediante la generación de guías clínicas. Lamentablemente los procesos de evaluación y toma de decisión no están bien estructurados, no tienen tiempos establecidos claros, la forma de integrar los criterios de priorización no está descrita y los ejercicios de priorización no son lo suficientemente transparentes para conducir un adecuado escrutinio público. Es de esperar que el proceso de evaluación y decisión que propone la Ley Ricarte Soto y que aún espera ser implementado, sea un ejercicio tomado seriamente en cuenta por la autoridad sanitaria.

El camino que debe seguir Chile es avanzar hacia la institucionalización de un proceso de evaluación estructurado, científicamente riguroso y transparente en que la ciudadanía pueda confiar. Esto implica la creación de una agencia de Evaluación de Tecnologías en Salud, autónoma e independiente de influencias políticas o de otra índole, que puedan desviar las decisiones del objetivo que es lograr la máxima mejoría de salud de la población con los recursos disponibles<sup>26</sup>. Para avanzar en esta línea se han generado propuestas tanto desde el Ministerio de Salud como desde las Universidades que aún no se han materializado como política pública<sup>27</sup>.

Finalmente, desde lo más terrenal, es urgente mantener el creciente desarrollo de evaluaciones económicas que se ha venido generando en el país los últimos años y que se ha visto impulsada con la promulgación de la Ley Ricarte Soto. Esto requiere una colaboración más estrecha entre los profesionales médicos y los economistas de la salud que desarrollan este tipo de estudios. Por cierto que el entrenamiento de profesionales clínicos en temas técnicos de evaluación económica, como lo ha sido en MBE por ejemplo, sería un importante catalizador tanto de la generación de estudios como del impacto en los procesos de decisión sobre cobertura en Chile.



## Referencias

1. BANTA D. What is technology assessment? *International journal of technology assessment in health care*. 2009;25:7-9.
2. DRUMMOND M, SCULPHER M, CLAXTON K, STODDART G, TORRANCE G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed: Oxford University Press; 2015.
3. KLOSE T. The contingent valuation method in health care. *Health Policy*. 1999;47:97-123.
4. RYAN M, GERARD K. Using discrete choice experiments to value health care programmes: current practice and future research reflections. *Appl Health Econ Health Policy*. 2003;2:55-64.
5. BROUWER WB, CULYER AJ, VAN EXEL NJ, RUTTEN FF. Welfarism vs. extra-welfarism. *J Health Econ*. 2008;27:325-38.
6. SUGDEN R, WILLIAMS A. *The principles of practical cost-benefit analysis*. Oxford: Oxford University Press; 1978.
7. BROUWER WB, KOOPMANSCHAP MA. On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions! *J Health Econ*. 2000;19:439-59.
8. PALMER S, RAFTERY J. Economic Notes: opportunity cost. *Bmj*. 1999;318:1551-2.
9. BRAZIER J, RATCLIFFE J, SALOMON J, TSUCHIYA A. *Measuring and valuing health benefits for economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
10. PLISKIN J, SHEPARD D, WEINSTEIN MC. Utility functions for life years and health status. *Operations Research*. 1980;28:206-24.
11. DOLAN P, GUDEX C, KIND P, WILLIAMS A. Valuing health states: a comparison of methods. *J Health Econ*. 1996;15:209-31.
12. CLAXTON K, WALKER S, PALMER S, SCULPHER M. Appropriate perspectives for Healthcare Decisions. *CHE Research Paper*. 2010;54.
13. TORGERSON DJ, RAFTERY J. Economic notes. Discounting. *Bmj*. 1999;319:914-5.
14. CASTILLO-RIQUELME M, ESPINOZA MA. El uso y la determinación de la tasa de descuento en Evaluaciones Económicas de intervenciones en Salud. . Santiago: Ministerio de Salud, 2011.
15. BRIGGS A, SCULPHER MJ, CLAXTON K, editors. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Gosport, Hampshire: Oxford University Press; 2006.
16. PHILIPS Z, GINNELLY L, SCULPHER M, CLAXTON K, GOLDER S, RIEMSMA R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;8: iii-iv, ix-xi, 1-158.
17. BRIGGS AH, WEINSTEIN MC, FENWICK EA, KARNON J, SCULPHER MJ, PALTIEL AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15:835-42.
18. ESPINOZA MA, MANCA A, CLAXTON K, SCULPHER MJ. The value of heterogeneity for cost-effectiveness subgroup analysis: conceptual framework and application. *Med Decis Making*. 2014;34:951-64.
19. ESPINOZA M, SCULPHER M, MANCA A, BASU A. Heterogeneity in Decision-Making about Health Interventions. In: Culyer A, editor. *Encyclopedia of Health Economics*: Elsevier; 2014.
20. O'HAGAN A, MCCABE C, AKEHURST R, BRENNAN A, BRIGGS A, CLAXTON K, et al. Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:529-36.
21. GLICK HA, BRIGGS AH, POLSKY D. Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2001;1:25-36.



22. BRIGGS AH. Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:551-61.
23. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Guía metodológica para la evaluación de intervenciones en salud en Chile. In: Departamento de Economía de la Salud, editor. Santiago 2013.
24. Establece un Regimen de Garantías en Salud, 2004.
25. Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y Rinde Homenaje Póstumo a Don Luis Ricarte Soto Gallegos, 2015.
26. ESPINOZA MA. La urgente necesidad de un sistema de evaluación de intervenciones en salud *Rev Med Chil*. 2016;144: 903-905.
27. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Propuesta de un modelo de implementación e institucionalización de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Chile. Disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/InformeFinalPropuestaETESACHile.pdf>. Santiago 2014.



## Desafío Diagnóstico

# Dolor torácico y alteración electrocardiográfica

*Alejandro Paredes, Alex Bittner, Ismael Vergara.*

*Unidad de Electrofisiología y Aritmología Cardíaca, División de Enfermedades Cardiovasculares  
Pontificia Universidad Católica de Chile.*

*Recibido el 24 de julio 2017 / Aceptado el 25 de julio 2017*

*Rev Chil Cardiol 2017; 36: 154-157*

## A man with anginal pain and an abnormal EKG

A 57 year-old man, smoker, with high blood pressure, presented to the emergency unit with intermittent and brief typical anginal pain in the preceding 2 days. Baseline physical examination was nor-

mal. Figure 1 depicts de EKG recorded upon admission. Biomarkers for acute coronary syndrome were negative.

**Keywords:** Anginal pain, EKG.

---

### Correspondencia:

Dr. Alejandro Paredes  
División de Enfermedades Cardiovasculares PUC.  
Diagonal Paraguay 362 7° piso  
Teléfono: (+56 02) 23543644  
faparedes@puc.cl



### Caso clínico:

Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino, de 57 años con antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial con control y tratamiento irregular. Consulta en el servicio de urgencias de nuestra institución por cuadro de dolor torácico anginoso, intermitente, de segundos a minutos de duración y de 2 días de evolución. Por la persistencia de los síntomas decide consultar. Al ingreso, el examen físico no presentó hallazgos de significado patológico. El ECG registrado en la sala de Urgencias, estando el paciente sin dolor se

presenta en la Figura 1.

Los resultados de laboratorio, incluyendo Troponina T ultrasensible y CK total/MB, resultaron negativos.

En vista de los factores de riesgo cardiovascular presentados por el paciente, las características clínicas del dolor torácico y los hallazgos electrocardiográficos encontrados, se decide hospitalizar al paciente. Al día siguiente se realizó un estudio invasivo que permitió establecer el diagnóstico definitivo.

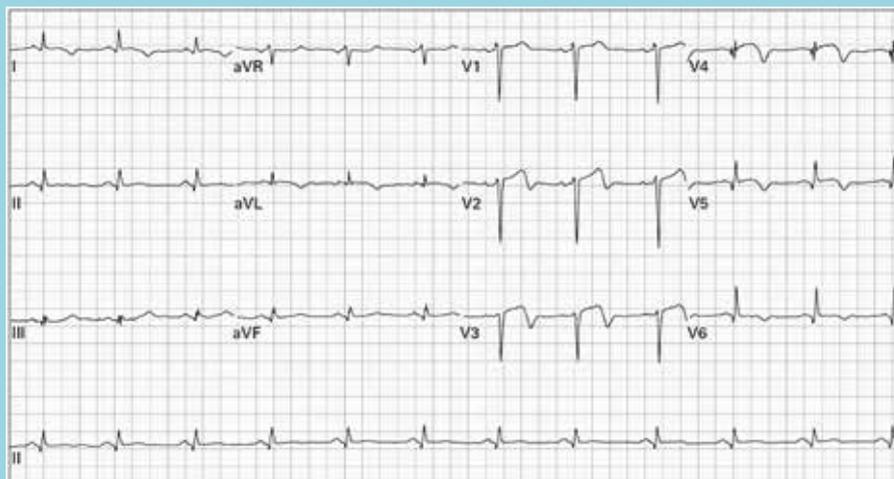


Figura 1: ECG de ingreso al Servicio de Urgencia.



El estudio coronariográfico se realizó al día siguiente al ingreso y mostró una estenosis crítica de la arteria descendente anterior en su segmento proximal (Figura 2) la cual fue exitosamente tratada con el implante de un stent liberador de drogas. El paciente evolucionó satisfactoriamente siendo dado de alta al cuarto día.

### Discusión:

El síndrome de Wellens (SW) también llamado “left anterior descending artery T-wave síndrome”, fue descrito originalmente por Wellens et al., en el año 1982<sup>1</sup>. Consiste en la presencia de un patrón electrocardiográfico con cambios en la onda T en las derivaciones precordiales (inversión profunda simétrica de la onda T u ondas T bifásicas generalmente en V2-3, con progresión de la onda R conservada, ausencia de ondas Q patológicas y de elevación del ST), asociados a síntomas previos de angina inestable. Se manifiesta cuando el paciente está libre de dolor, y sin elevación (o mínima) de las enzimas cardíacas (Tabla 1). Estos hallazgos se asocian a enfermedad significativa del segmento proximal de la arteria descendente anterior (ADA) y pueden predecir el desarrollo posterior de un infarto agudo al miocardio como parte de su evolución, con alta sensibilidad y especificidad<sup>2</sup>.

#### Criterios clínicos y electrocardiográficos para síndrome de Wellens.

- Ondas T invertidas (negativas) profundas y simétricas en V2 y V3 (ocasionalmente V1, V4, V5 y V6)

■

- Ondas T bifásicas en V2 y V3

más

- 1) Segmento ST normal o mínimamente elevado (< 1 mm)
- 2) Sin pérdida de la progresión de ondas R en derivaciones precordiales.
- 3) ausencia de ondas Q patológicas.
- 4) Historia previa de angina,
- 5) Patrón presente cuando el paciente está libre de angina.
- 6) Enzimas cardíacas normales o mínimamente elevadas.

Tabla 1: Criterios diagnósticos para síndrome de Wellens.

La realización de pruebas de isquemia en este grupo de pacientes puede ser riesgoso; por lo que se sugiere una estrategia invasiva precoz.

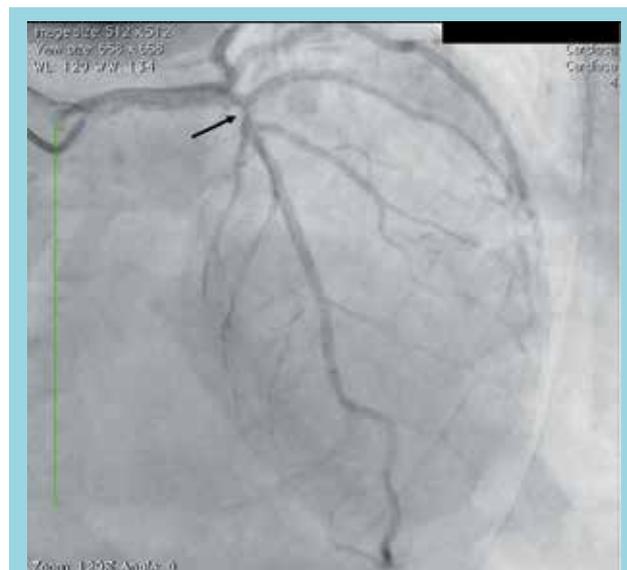


Figura 2: Estudio coronariográfico: estenosis crítica en arteria descendente anterior en su segmento proximal.

#### Clásicamente se reconocen dos variantes del SW:

- El tipo 1 corresponde a la minoría de los casos (24%) y se caracteriza por el hallazgo de onda T bifásica (+/-) en las derivaciones V2 y V3, pudiendo extenderse al resto de la pared anterior.
- El tipo 2 representa la mayoría de los casos (76%) y muestra onda T con inversión profunda y simétrica, típicamente, en las derivaciones V2 y V3, pudiendo producirse en V1-V4 y, eventualmente, en V5 y V6.

En un grupo de 118 pacientes hospitalizados por angina inestable, en quienes se realizó seguimiento electrocardiográfico y estudio coronariográfico durante la hospitalización, Haines et al., describieron una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los cambios electrocardiográficos de la onda T para una estenosis significativa de la ADA proximal de 69, 89 y 86% respectivamente<sup>3</sup>.

Las anomalías de la onda T son persistentes y pueden permanecer por horas a semanas, pudiendo ser encontradas cuando el paciente se encuentra libre de dolor. Con el manejo definitivo de la estenosis (angioplastia), los cambios electrocardiográficos evolucionan hacia la normalización del ECG.

Es fundamental reconocer estos cambios, asociándolos con una potencial obstrucción crítica de la ADA proximal y con un riesgo significativo para un IAM de pared anterior. Si bien la mayoría de los protocolos y guías clínicas para



el manejo del IAM establecen elevación del segmento ST como piedra angular para la indicación de estrategias de reperfusión urgentes, es preciso una adecuada

identificación de ciertos patrones electrocardiográficos que se han relacionado con oclusión aguda o estenosis crítica de una arteria coronaria<sup>4</sup>.

## Referencias

- 1.- DE ZWAAN C, BÄR FW, WELLENS HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in the left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982; 103: 730-6.
- 2.- RHINEHARDT J, BRADY WJ, PERRON AD, MATTU A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 638-43.
- 3.- HAINES DE, RAABE DS, GUNDEL WD, WACKERS FJ. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol.* 1983; 52: 14-8.
- 4.- BIRNBAUM I, BIRNBAUM Y. High-risk ECG patterns in ACS- Need for guideline revision. *J Electrocardiol.* 2013; 46: 535-9.



## 60 aniversario de la primera operación a corazón abierto, con corazón – pulmón artificial, exitosa en Chile y Sudamérica.

*Fernando Eimbcke*

*Recibido el 13 de junio 2017 / Aceptado el 22 de julio 2017*

*Rev Chil Cardiol 2017; 36: 158-161*

### 60th anniversary of the first open heart surgery using extra-corporeal circulation in Chile and South America

On September 4th, 2017 it will be 60 years since Dr. Helmut Jaeger performed the first successful open-heart surgery in Chile and South America on a patient with a congenital heart defect. He performed the closure of an ostium secundum type inter atrial septal defect, using The Wall – Lillehei extracorporeal circuit. Although in most cases this type of surgery has been replaced by closure through interventional catheterism, at that time the operation had

big medical and news media impact. For children born with a congenital heart defect, cardiac surgery meant a before and after. Before, children less than one-year old had a limited survival rate, about 30% at one year. Now, thanks to cardiac surgery the survival is close to 95% and in most cases life expectancy is normal or with only few limitations.

**Keywords:** Cardiac surgery; history; cardiopulmonary bypass.

---

**Correspondencia:**  
Dr. Fernando Eimbcke  
[fernandoeimbcke@gmail.com](mailto:fernandoeimbcke@gmail.com)



El 4 de septiembre de 1967, el Dr. Helmut Jaeger practicó la primera operación a corazón abierto utilizando un corazón-pulmón según el modelo de De Wall – Lillehei. Se trató de una niña de 9 años portadora de una comunicación interauricular (Ostium Secundum) (CIA OS).

Por cumplirse pronto 60 años y por haber sido uno de los participantes de este acto es pertinente escribir un recordatorio para la Revista Chilena de Cardiología. En la actualidad la CIA OS se ha convertido en una cardiopatía benigna que sólo excepcionalmente requiere cirugía para su reparación. Se ocluye con una prótesis (Amplatz) colocada por cateterismo Intervencional. Sin embargo, no ocurría lo mismo en aquella época. El hecho de poder abrir el corazón, órgano intocable hasta la década de los 30, tuvo una enorme trascendencia para hacer cambiar radicalmente el mal pronóstico de las cardiopatías congénitas.

#### **Reseña epidemiológica:**

La incidencia de cardiopatías congénitas se ha mantenido más o menos estable en torno a 8 a 10 por mil nacidos vivos, lo que para el índice de natalidad en Chile significaría, aproximadamente, 2.500 pacientes por año. Dejadas a su evolución natural, las cardiopatías congénitas constituyen una de las principales causas de mortalidad infantil, especialmente neo natal. Un 70% fallece antes de completar el primer año de vida y, aproximadamente, un 30% en los primeros tres meses de vida. En una revisión del material de anatomía patológica del Hospital Luis Calvo Mackenna, constituye la segunda causa de mortalidad después de la Bronconeumonía, en recién nacidos. En la actualidad, gracias al perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, a la derivación oportuna a centros especializados y, especialmente, al progreso de las técnicas quirúrgicas a corazón abierto, del cateterismo intervencional y al mejor post operatorio en UCI, es posible corregir, o al menos paliar, a aproximadamente 95% de estos niños, posibilitando una vida activa y normal a la mayoría de ellos.

#### **Reseña histórica:**

En la década de 1940 el Dr. Helmut Jaeger ejercía el cargo de Sub jefe de la Cátedra de Cirugía Infantil y Ortopedia el profesor Carlos Urrutia. Había incursionado en distintas ramas de la cirugía infantil: Traumatología, Urología, Neurocirugía y Cirugía de Tórax. Sin embargo, a partir de la década del 40, su meta paso a ser la de reunir todos los elementos necesarios para implementar un servicio que diera solución a los niños con cardiopatías con-

génitas, cuya evolución natural era muy limitada. Para lograr dicha meta puso todo su espíritu emprendedor y perseverancia: en su diccionario no figuraba la palabra “imposible”. En febrero de 1945 realizó por primera vez en Chile una pericardiostomía en un taponamiento por una pericarditis purulenta.

En agosto de 1949, ingresó al Servicio de Pediatría un niño de 6 años con el diagnóstico de Ductus. El Cardiólogo del servicio se oponía a que fuera operado por el Dr. Jaeger y pensaba derivarlo al Hospital del Tórax. No obstante, el 25 de agosto de 1949 en la mañana, el paciente había sido operado con éxito por el Dr. Jaeger. En enero de 1949, después de operar varios Ductus, realizó con éxito la primera operación de Blalock Toussig en Chile en un paciente de 1 año 4 meses con diagnóstico de Tetralogía de Fallot. En diciembre de 1950, obtuvo una beca en USA de la Fundación Kellogg al John Hopkins Hospital, a la fecha el Centro más prestigiado en cirugía cardíaca con la presencia de los Dres. Helen Taussig y Alfred Blalock. Bajo la tutela del Dr. Richard Bing, jefe del departamento de Hemodinámica, permaneció 8 meses estudiando todo lo relacionado con el cateterismo cardíaco; en los últimos meses de la beca visitó varios Centros Cardio quirúrgicos de USA, incluyendo el de Jefferson en Filadelfia, donde John Gibbons trabajaba en forma experimental con el corazón-pulmón artificial y donde en 1953 se realizó la primera operación intracardíaca en una CIA.

Al finalizar la beca, consiguió que la Fundación Kellogg le donara los fondos para montar el Servicio de Hemodinámica en el Hospital Luis Calvo Mackenna. El 13 de marzo de 1954 se inauguró el centro cardiovascular del Hospital Calvo Mackenna. Yo me incorporé al centro en Julio de 1954, recién recibido y con escasos conocimientos de las cardiopatías congénitas, ya que durante la carrera se abordaba muy superficialmente el tema. Además, no había mucho que ofrecer a esos niños a parte del tratamiento sintomático. En 1954 se montó un laboratorio de cirugía experimental en el 5to piso (Entretecho del Hospital). Utilizábamos la hipotermia en distintos grados de enfriamiento y los consiguientes periodos de oclusión circulatoria en perros.

En 1955, el Dr. Jaeger viajó a Minneapolis donde presencié las primeras operaciones del Dr. Walton Lillehei en que empleaba el método de la circulación cruzada, utilizando a un familiar compatible como oxigenador. El Dr. De Wall trabajaba experimentalmente con el oxigenador de burbujas. De regreso en Chile, el Dr. Jaeger consiguió los fondos para importar una bomba digital Sigma mo-



tor, utilizada por Lillehei. Ya en poder de la bomba Sigma motor (figura 1) y del oxigenador de burbujas de De Wall-Lillehei (figura 2), a fines de 1956 decidimos partir con pacientes muy complejos y en etapas avanzadas de su enfermedad. Se operaron dos pacientes: una tetralogía de Fallot muy cianótica y un Canal Atrioventricular con hipertensión pulmonar. Ambos fallecieron a las pocas horas del post operatorio; la Tetralogía de Fallot por un sangramiento en napa incontrolable pese a repetidas reintervenciones. Por temor a la hemólisis durante la perfusión prolongada se utilizaban débitos bajos, aproximadamente un 20% del normal. Ello, sumado al uso de sangre heparinizada para el cebamiento de la bomba, hacía que se produjeran importantes alteraciones de la coagulación.

Figura 1.



*Bomba Sigma Motor. Consistía en un motor eléctrico con regulador de velocidad mecánico (a la derecha de la estructura), que permitía impulsar un líquido, en este caso sangre, comprimiendo en forma secuencial un tubo de látex o silástico ubicados en la parte alta de la máquina, la que se abría para pasar los tubos. Su uso original era para la industria lechera, para ordeñar las vacas lecheras. Era eficiente, pero muy ruidosa.*

El fracaso de estos dos casos nos paralizó durante varios meses. En septiembre de 1957 nos decidimos a reiniciar la cirugía con una Cardiopatía más simple y efectuando algunos cambios en la metodología: débitos más altos, mayor prolijidad en la hemostasia y una mejor neutralización de la heparina. El 4 de septiembre de 1957 se operó a una niña de 9 años portadora de una comunicación interauricular amplia (Ostium Secundum). Los preparativos se iniciaron de madrugada sacando la sangre de los donantes, aproximadamente 8 personas, para cebar el circuito. A continuación, se procedió a armar el circuito extracorpóreo que incluía el oxigenador de bur-

Figura 2.



*Oxigenador de burbujas De Wall - Lillehei. Consistía en una serie de tubos plásticos unidos entre sí mediante coplas de acero inoxidable.*

Figura 3.



*Fotografía de la época. De izquierda a derecha, Sergio Morey (urólogo pediátrico), Helmuth Jaeger, Irma Spoerer y Fernando Eimbcke, observando un "moderno" electrocardiógrafo.*



bujas. El circuito consistía en una serie de tubos plásticos unidos entre sí mediante coplas de acero inoxidable. Una vez conectado el circuito al corazón de la paciente, se abrió la pared de la aurícula derecha y se suturó una comunicación amplia del septum secundum. Como aún no contábamos a una Unidad de Cuidados Intensivos, la paciente permaneció en pabellón hasta la plena recuperación de conciencia y su total estabilización hemodinámica y drenaje pleural. El post operatorio fue sin complicaciones y se dio de alta a los pocos días con indicación de actividad normal. El último contacto con ella se produjo en el año 2007: tenía 59 años, madre de 4 hijos sanos y hacía vida normal.

Fue el inicio de una serie de operaciones cada vez más frecuentes y de mayor complejidad. En la actualidad en el Centro Cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna se han operado más de 20.000 niños con Cardiopatías Congénitas, la mayoría de ellos con una expectativa de vida y actividad normal o con pocas limitaciones.

Figura 3 y Figura 4 corresponde a fotografías de la época del Dr. Helmuth Jaeger y colaboradores.

Figura 4.



De izquierda a derecha: Óscar Gómez, Sergio Draper, Yerka García (esposa del Dr. Jaeger), Helmuth Jaeger, María Urzúa, Fernando Eimbcke y Claudio Arretz.

#### *Agradecimientos:*

El equipo editorial de la Revista Chilena de Cardiología, agradece al Dr. Claudio Arretz por el envío de las fotos que acompañan este Documento.

## *Referencias*

- ARTAZA O, ZILLERUELO R. Manual de Cardiología y Cirugía Cardiovascular Infantil. 1989
- JEAGER H. Corazón Pionero. Corporación Salvémosle el corazón a un niño (SALVECOP) 2005.



## 50 AÑOS DE CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO. Meditar el pasado, enfrentar el presente y forjar el futuro

Ricardo Zalaquett

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

Recibido el 11 de agosto 2017 / Aceptado el 17 de agosto 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 162-169

**Resumen:** Al cumplirse este año 50 años de la cirugía de bypass coronario, introducida y desarrollada por René Favaloro en la *Cleveland Clinic*, es conveniente meditar el camino seguido previamente por la cirugía para tratar la enfermedad coronaria,

analizar cómo la cirugía enfrenta en la actualidad esta grave y frecuente enfermedad, y, si es posible, predecir el rol que ésta jugará en el futuro en el tratamiento de la enfermedad coronaria.

---

**Correspondencia:**  
Dr. Ricardo Zalaquett S.  
Diagonal Paraguay 362, Piso 7  
Santiago, Chile  
rzalaque@med.puc.cl



## Fifty years of Coronary Artery Surgery

This year is the 50th anniversary of Coronary Artery Bypass Graft surgery, introduced and developed by René Favaloro at The Cleveland Clinic. The occasion calls for meditation about the path followed by surgery to treat coronary artery disease in the past, to analyze how surgery currently faces this serious and

frequent disease and, if possible, to predict the role that surgery will play in the future in the treatment of coronary artery disease.

**Keywords:** Coronary artery disease, cardiac surgery, aorto-coronary bypass, history.



El 9 de mayo de 1967, René Favaloro efectuó, en la *Cleveland Clinic*, una interposición de un segmento invertido de vena safena en la arteria coronaria derecha ocluida de una paciente de 57 años con angina crónica. Este no fue un procedimiento fortuito o producto de la urgencia del momento, sino que completamente planeado, luego de analizar, junto a Mason Sones, la coronariografía de la paciente (de hecho, la paciente fue reestudiada por este último al octavo día, demostrándose una reconstrucción total de la arteria). Tampoco fue un procedimiento aislado, sino que fue seguido por otros 13 casos programados, hasta que en el paciente número 15 Favaloro efectuó, el 19 de octubre de ese mismo año, un puente aorto-coronario con vena safena propiamente tal. En abril de 1968, Favaloro publicó sus resultados en los 15 primeros pacientes y mencionó otros 40 en un apéndice. Había nacido así la CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO, la que fue rápidamente respaldada por W. Dudley Johnson, en Milwaukee y George Green, en Nueva York, confirmando el valor de esta para el tratamiento de la enfermedad coronaria. La operación fue rápida y entusiastamente adoptada por los cirujanos de todo el mundo, si bien inicialmente no tanto por los cardiólogos, efectuándose solo en Estados Unidos más de 100.000 casos en 1977 y más de 600.000 en 1997.

### El pasado

Favaloro llegó directamente a la *Cleveland Clinic*, en sus propios términos, “de la pampa a los Estados Unidos” en enero de 1962, con 39 años cumplidos, con la idea de convertirse en un cirujano cardiorácico, portando sólo una carta de recomendación de su antiguo profesor de cirugía (Figura 1). A pesar de sus problemas iniciales con el inglés, fue rápidamente acogido por Donald Effler, Jefe de Cirugía Torácica y por Bernie Crile, jefe del Departamento de Cirugía, logrando ser aceptado como residente primero y luego como staff de la *Cleveland Clinic*. Durante este periodo Favaloro ganó experiencia con los procedimientos coronarios de la época, como el Implante Mamario (operación de Vineberg), la endarterectomía y el parche coronarios. En 1966, inspirado por el análisis de múltiples coronariografías junto a Mason Sones (Figura 2) y por su relación con los cirujanos vasculares de la *Cleveland Clinic*, en especial con el chileno Edwin Beven, con los que aprendió de los injertos de vena safena para la revascularización de los riñones y las extremidades inferiores, su interés se volcó hacia el desarrollo del bypass aorto-coronario (Figura 3).

Figura 1.



Fotografía de René Gerónimo Favaloro de la época en que inicia su Fellowship en Cirugía Torácica y Cardiovascular en la Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.

Figura 2.

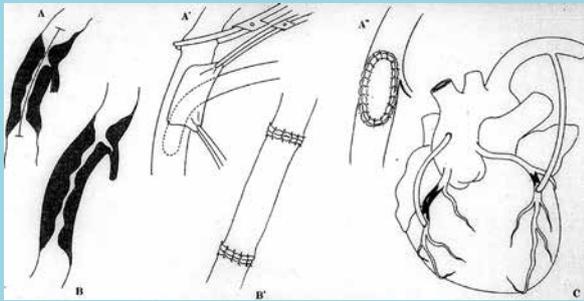


René Favaloro (izquierda) y Mason Sones (derecha). Foto tomada en el Laboratorio de Hemodinamia de la Cleveland Clinic.

Es interesante conocer que las bases experimentales del bypass aorto-coronario, si bien escasas, se remontan a 1910. Ese año, Alexis Carrel, de hecho, el fundador de la cirugía vascular y premio Nobel 1912 por sus tra-



Figura 3.



Representación esquemática de la evolución de la cirugía coronaria, según Favalloro en su libro autobiográfico "De la Pampa a los Estados Unidos".

Figura 4.



Claude S. Beck (1894-1974). Beck no sólo fue un gran pionero de los procedimientos indirectos para aumentar la circulación coronaria, sino que también en el desarrollo de la desfibrilación miocárdica y del masaje cardíaco para la resucitación cardiopulmonar.

bajos al respecto, efectuó en un perro un bypass entre la aorta descendente y las arterias coronarias utilizando un segmento de arteria carótida preservado en frío. Sin embargo, el experimento fracasó, puesto que el perro desarrolló una fibrilación ventricular, de la cual murió. Como quiera que sea, es necesario reconocer que Carrel ya ese año concibió la idea del bypass aorto-coronario, por lo que para algunos la cirugía coronaria debiera estar celebrando 107 años. Además, de su experimento concluyó que el procedimiento habría sido exitoso si hubiera sido capaz de efectuar la anastomosis en menos de 3 minutos, y no en los 5 que se demoró (a este respecto, es necesario recordar que la "rapidez" ha estado siempre presente en la cirugía coronaria, primero, cuando ésta se hacía, en circulación extracorpórea, pero con clampeo aórtico intermitente, el que no debía superar los 10 a 15 minutos, y, hace algunos años cuando se puso muy en boga la cirugía coronaria sin bomba).

En los años 40 y 50, Gordon Murray, en Toronto, experimentó en animales, a los cuales resecaba segmentos de las coronarias, interponiendo luego injertos o efectuando puentes coronarios con diferentes arterias. Desafortunadamente, los animales desarrollaban fibrilación ventricular o trombosis de los injertos con gran frecuencia.

Descorazonados con los resultados de Carrel y Murray, los cirujanos siguieron otros caminos para tratar la enfermedad coronaria en los años siguientes.

**Procedimientos extracardíacos o indirectos.** En 1930 Blumgart y colaboradores, a partir de la observación clínica de la tirotoxicosis, dedujeron que disminuyendo las demandas metabólicas del organismo debía disminuir el trabajo cardíaco. De aquí que la tiroidectomía total debería mejorar la insuficiencia cardíaca y la angina de pecho, lo que efectuaron en 10 pacientes. Posteriormente, esta fue sustituida por yodo radiactivo. Ambos procedimientos fueron rápidamente abandonados por la gran depresión metabólica que producían.

Otro procedimiento fue la simpatectomía bilateral, con la cual se perseguía no solo aliviar la angina, sino que también producir vasodilatación coronaria, efectuada a través de distintas técnicas, entre ellas, la inyección paravertebral de alcohol. Con un objetivo similar, en 1930 se introdujo la irradiación del corazón.

**Procedimientos indirectos para aumentar la irrigación del corazón.** Posteriormente, entre los años 1935 y 1953, se diseñaron procedimientos quirúrgicos sobre el corazón con el objeto de inducir una neovascularización y aumentar la circulación colateral al miocardio. Así, el corazón fue erosionado, irritado, inflamado, envuelto, denervado, perforado, el drenaje venoso ligado y arterializado, etcétera. Con este fin, el corazón fue cubierto, parcial o totalmente, con epiplón (cardioomentopexia), pulmón (cardioneumopexia), yeyuno (cardioyeyunopexia), estómago (cardiogastropexia), bazo (cardioesplenopexia) músculo (pectoral mayor o dorsal ancho), tejido retro esternal, grasa pericárdica, pedículo cutáneo, etcétera.

En este periodo destaca la imponente figura de Claude Beck, cirujano de *Case Western Reserve University* y *The Cleveland Clinic*, en Cleveland, Ohio (Figura 4). Originalmente, un neurocirujano, en 1930 Beck comenzó a estudiar los efectos de la compresión del corazón por cicatrices y adherencias inducidas experimentalmente en animales. En 1932 se enteró de las publica-

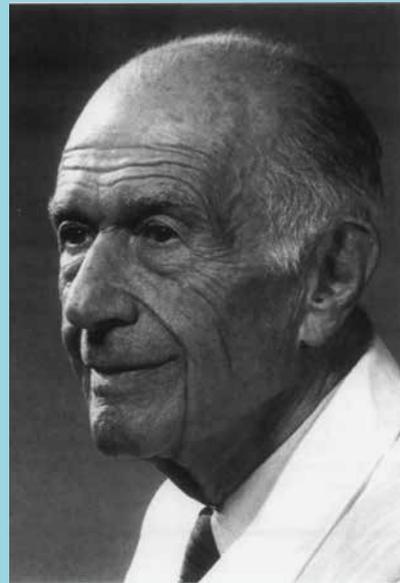


ciones de Moritz sobre colaterales entre los territorios vasculares y de la vascularización de las adherencias pericárdicas. En 1934, Beck se percató del sangramiento activo al seccionar cicatrices pericárdicas en ambos extremos. A partir de estas observaciones, Beck desarrolló diferentes procedimientos para incrementar las anastomosis vasculares entre las arterias coronarias y tejidos adyacentes. El primero de estos procedimientos consistió en producir una pericarditis estéril por abrasión mecánica de ambas hojas pericárdicas, con el objeto de producir adherencias vasculares que se comunicaran con los vasos miocárdicos. Este procedimiento, que se conoció como pericardiopexia o *poudrage* pericárdico, sería el primero de una larga serie desarrollados por Beck durante su carrera. Los próximos 20 años, Beck experimentó con diferentes irritantes para producir adherencias aún más efectivas, como hueso triturado, arena, talco, fenol, nitrato de plata, Ivalón e, incluso, asbesto, entre otros.

Entre los procedimientos más sorprendentes desarrollados en este periodo está la “ligadura bilateral de las arterias mamarias”. El objetivo supuesto de este procedimiento era incrementar el flujo sanguíneo al corazón a través del desarrollo de comunicaciones extra cardíacas entre las arterias coronarias y las arterias epicardiofrénicas. Dada su simplicidad, este procedimiento alcanzó una rápida pero corta popularidad, siendo precozmente desacreditada al demostrarse que operaciones “*sham*”, sin ligadura de las arterias mamarias, igualmente aliviaban la angina, eso sí, por un corto periodo de tiempo. Sin embargo, en años sucesivos, esta operación fue revivida en varias oportunidades, especialmente por Glover, en 1958, quien había sido ayudante de Bailey en las primeras comisurotomías mitrales, quien sostenía que la operación “era tan simple y libre de riesgos, que valía la pena intentarla”.

Sin embargo, el procedimiento quirúrgico más importante y de más larga vida desarrollado en este periodo fue el **Implante de Arteria mamaria Interna**, conocido como “**Operación de Vineberg**”. Este fue un procedimiento completamente original para crear un aporte nuevo y diferente de sangre al corazón, desarrollado experimentalmente en 1946 por Arthur M. Vineberg, en *McGill University*, en Montreal (Figura 5). Este consistía en el autotrasplante de la arteria mamaria interna izquierda, a través de una toracotomía anterolateral, introduciendo el extremo abierto de esta arteria en un túnel en la pared anterior del ventrículo izquierdo, con el fin de desarrollar colaterales que se conectaran con

Figura 5.



Arthur M. Vineberg  
(1903-1988). Inventor del “Implante Mamario”, también conocido como “Operación de Vineberg”.

el árbol coronario. Vineberg efectuó el primer procedimiento en humanos en 1950, comunicando en 1958 sus resultados en 59 pacientes, con buenos resultados clínicos en cuanto al alivio de la angina, definiendo, además, que la operación estaba indicada sólo en pacientes con angina estable, puesto que en caso contrario la mortalidad operatoria era muy elevada. A pesar del entusiasmo de Vineberg, la comunidad cardiovascular se mantuvo escéptica, hasta 1962 en que Sones estudió angiográficamente 2 pacientes operados por Vineberg, demostrando, en vivo, comunicaciones vasculares entre el implante de arteria mamaria y el sistema coronario. Effler, Jefe de Cirugía Cardiovascular de la *Cleveland Clinic*, se entusiasmó con la operación comunicando, en 1963, 46 casos favorablemente operados con la técnica de Vineberg. El implante mamario se continuó efectuando hasta fines de los años 70, e incluso comienzos de los 80, siendo Favaloro uno de sus grandes proponentes (Favaloro en un comienzo no fue entusiasta del injerto de arteria mamaria interna a la arteria descendente anterior, entre otras, porque impediría el implante mamario).

**Procedimientos iniciales directos sobre la circulación coronaria.** Hasta 1956, como los que hemos señalado, los procedimientos quirúrgicos para tratar la enfermedad coronaria estuvieron dirigidos a aumentar indirectamente el flujo sanguíneo al miocardio o disminuir sus requerimientos metabólicos. De hecho, Beck, a partir de



sus trabajos experimentales, pensaba que cualquier procedimiento sobre la circulación coronaria propiamente tal podría originar un disturbio eléctrico del corazón, que haría más susceptible a los ventrículos a fibrilar. Sin embargo, ese mismo año 1956, Lillehei y colaboradores, en la *University of Minnesota*, propusieron el primer procedimiento directo para el tratamiento de la enfermedad coronaria: La endarterectomía coronaria.

**Endarterectomía coronaria.** Lillehei y colaboradores observaron que en la mayoría de los pacientes las oclusiones de las arterias coronarias se producían en los 4 centímetros proximales de éstas, por lo que estas placas ateroscleróticas obstructivas podrían ser removidas, o, en caso contrario, se podría efectuar una resección segmentaria de la arteria.

La primera endarterectomía coronaria en un paciente fue efectuada en 1956 por Bailey (quien había efectuado ya la primera comisurotomía mitral en 1948) en Filadelfia. Posteriormente, Longmire, en California, hizo varias comunicaciones de importancia, antes de dedicarse por completo a la cirugía digestiva. En 1961, Senning complementó la endarterectomía coronaria con un *parche de vena safena*, lo que fue modificado por Effler y colaboradores, entre ellos Favalaro, utilizando un *parche de pericardio autólogo*, procedimiento que ganó gran aceptación (la verdad es que el uso de pericardio fue fortuito, ya que la vena safena que se iba a utilizar como parche se cayó accidentalmente al suelo). La operación en este caso se efectuaba con circulación extracorpórea e hipotermia sistémica, a diferencia de los casos iniciales de endarterectomías.

### El presente

A diferencia de los procedimientos efectuados en el pasado, el *punte o bypass aorto-coronario* no fue precedido por una investigación experimental en animales por parte de Favalaro, si bien éste estaba al tanto de los trabajos de este tipo efectuados por Gordon Murray en Toronto en los años 40 y 50. Sin embargo, tampoco fue el resultado de un hecho fortuito, como se ha señalado en la introducción. El bypass aorto-coronario fue la consecuencia de la extensa experiencia previa de Favalaro con la endarterectomía coronaria, con el parche coronario y los implantes mamarios, así como como de la interrelación de éste con los cirujanos vasculares de la *Cleveland Clinic* pero, por sobre todo, de la estrecha amistad con Mason Sones, lo que le permitió el estudio y análisis de múltiples coronariografías, situaciones to-

das facilitadas por el ambiente académico y clínico de la *Cleveland Clinic*.

Favalaro no fue el primer cirujano en efectuar un puente aorto-coronario, ya que previamente hubo casos aislados y anecdóticos, entre los cuales los más conocidos son los de Sabiston en 1962 y Garret en 1964. Ambos casos fueron efectuados por necesidad y sin planificación previa y fueron comunicados varios años después de que Favalaro y la *Cleveland Clinic* hicieran tremendamente popular, académica y clínicamente, al bypass coronario.

Como en otras oportunidades, Favalaro no fue el primero en ver caer una manzana de un árbol, pero sí el primero en darse cuenta de su importancia, aplicando el puente aorto-coronario en forma sistemática, primero para la enfermedad coronaria de un vaso y, progresivamente, para la enfermedad de 2 y 3 vasos, en forma combinada con procedimientos valvulares y aneurismectomías ventriculares y en el infarto miocárdico en evolución.

En lo que respecta a la arteria mamaria interna izquierda, esta había sido utilizada experimentalmente por Murray a comienzos de los años 50 y más tarde por Spenser en los 60. Kolessov, en Rusia, había efectuado, ya en 1964, anastomosis mamario-coronarias en el hombre, no solo sin circulación extracorpórea, sino que también sin coronariografía previa. Sin embargo, fue George Green, en Nueva York, quien introdujo a partir de 1968 el uso sistemático de la arteria mamaria para la revascularización miocárdica. Green utilizaba un microscopio de 16 aumentos, lo que no sólo hacía engorrosa la operación, sino que requería de un prolongado y tedioso entrenamiento en animales, lo que dificultaba su popularización. En 1970, Favalaro, después de visitar a Green, inició el uso de la arteria mamaria interna izquierda anastomosada a la arteria descendente anterior en la forma habitual para las anastomosis coronarias en esos años, con seda 7-0 y bajo magnificación óptica corriente con lupas de 2 o 3 aumentos.

En 1986, Loop y sus colegas de la *Cleveland Clinic* publicaron en el *New England Journal of Medicine*, un trabajo, actualmente un "clásico", demostrando la superioridad del injerto de arteria mamaria interna izquierda a la arteria descendente anterior por sobre la vena safena. Esto llevó a una verdadera "fiebre" por utilizar conductos arteriales, como anastomosis únicas o secuenciales, en forma mayoritaria o exclusiva, lo que incluyó a la arteria mamaria interna derecha, la arteria gastro-epiploica, la arteria epigástrica y al "renacer" de



la arteria radial, que había sido utilizada ya a comienzo de los años 70 por Carpentier, entre otras.

El bypass coronario fue también un precedente crucial para la angioplastia coronaria introducida por Andreas Grüntzig en 1977, la que se convirtió en el más fiero, y poco leal, competidor de aquel. En parte estimuladas por esta competencia se desarrollaron técnicas quirúrgicas “mínimamente invasivas”, cuya expresión máxima es la “cirugía robótica”, y se resucitó la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. La primera no pudo nunca competir con una punción femoral, y menos radial, y la segunda no ha sido capaz aún de demostrar una menor morbilidad, ni menos una mejor permeabilidad. Igualmente, se desarrollaron métodos híbridos que reunirían “lo mejor de ambos mundos”: la insuperable permeabilidad de la arteria mamaria y la menor morbilidad de la angioplastia, lo que sin embargo no ha logrado aún imponerse.

Ningún procedimiento quirúrgico ha sido tan estudiado y escrutado como el bypass coronario. De hecho, esta fue la primera cirugía mayor sometida a un estudio randomizado y controlado, el primero de los cuales fue el *Veterans Administration Cooperative Study* publicado en el *New England Journal of Medicine* en 1977, seguido por el estudio *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) publicado en *Circulation* en 1983, y luego por muchísimos más, todos los cuales demostraron el beneficio, ahora indiscutible, de la cirugía coronaria. Igualmente, con el advenimiento de la angioplastia coronaria, se iniciaron una multitud de estudios, los que continúan hasta ahora, comparando ambos procedimientos, el primero importante de los cuales fue el *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)* patrocinado por el NIH e iniciado en 1987 y que alcanzaron su máxima complejidad con el estudio SINTAX publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2009, los que sólo han demostrado que la única ventaja real de la angioplastia es que no requiere una esternotomía. En 1989 la *Society of Thoracic Surgeons* creó un registro nacional de cirugía cardíaca, con énfasis en el bypass coronario, y el mismo año el estado de Nueva York inició la comunicación pública obligatoria de los resultados de la cirugía cardíaca. Este acucioso y demandante análisis de la cirugía coronaria continúa hasta hoy, siendo una de las mejores manifestaciones de los beneficios de la “Medicina Basada en Evidencia”, en la que colaboran, como equipo, cirujanos cardíacos y cardiólogos por el bien de los pacientes.

En Chile, según Reccius en su “libro Historia y Desarrollo de la Cirugía Torácica en Chile”, la primera operación para el tratamiento de la angina se efectuó en 1950 en el Hospital Van Buren de Valparaíso, por los cirujanos Svante Tornwall y Pedro Uribe, quienes realizaron una “Cardiopneumopexia” y quienes, según señalaron, en “el enfermo pudo comprobarse una recuperación extraordinaria del cuadro de insuficiencia coronaria, desapareciendo de inmediato los dolores que invalidaban al paciente, en forma absoluta.”

La cirugía de bypass coronario propiamente tal se inició en Chile en 1970, en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Desde entonces y hasta la fecha en nuestra institución universitaria se han efectuado más de 10.100 operaciones coronarias y se ha entrenado un grupo mayoritario de cirujanos cardiovasculares, que se han extendido a lo largo del país, contribuyendo a consolidar definitivamente la Cirugía de Bypass Coronario en Chile.

### El futuro

Nada más difícil que predecir el futuro, puesto que por definición este no existe. Sin embargo, es claro que la cirugía coronaria ha ido disminuyendo en todo el mundo, en parte por los procedimientos percutáneos, que, como se ha señalado, tienen como única pero gran ventaja, que no requieren de una esternotomía, pero, principalmente, por el tratamiento médico preventivo de la enfermedad aterosclerótica. Puede ser probable que en el futuro los procedimientos quirúrgicos con robot, que no requerirían abrir la cavidad torácica, se desarrollen lo suficiente y sean rutinariamente utilizados, junto a lo cual se perfeccionen instrumentos que permitan efectuar anastomosis coronarias mecánicas y conductos artificiales que faciliten y acorten la cirugía, o que finalmente los procedimientos “híbridos” se asienten como de elección. Sin embargo, es claro que la cirugía, como siempre lo ha sido, continuará siendo la “cabeza de playa” del tratamiento de la enfermedad coronaria, en la que los pacientes van a ser cada vez de mayor edad, con más morbilidad asociada y con múltiples procedimientos previos. Y la cirugía cardíaca está ya preparada para este desafío, puesto que, si en esta ha habido un gran avance, este ha sido en la circulación extracorpórea y la protección miocárdica, las que son cada vez más eficientes y seguras, permitiendo efectuar procedimientos quirúrgicos complejos y precisos, que requieren de tiempos operatorios prolongados.



## Referencias

- 1- ZALAQUETT R. Del camino recorrido por la cirugía para tratar la enfermedad coronaria. Trabajo dedicado como homenaje póstumo al Dr. René Favaloro. Rev Méd Chile 2001; 129:201-208.
- 2- MORÁN S. Obituario. Dr. René Favaloro (1923-2000). Rev Méd Chile 2000; 128:1065-1066.
- 3- FAVALORO RG. De la pampa a los Estados Unidos. Buenos Aires, Argentina: Ed. Sudamericana, Octava Edición.
- 4- FAVALORO RG. Surgical treatment of coronary arteriosclerosis. The Williams & Wilkins Company. Baltimore, 1970.
- 5- JONES DS. CABG al 50 (or 107?) – The complex course of therapeutic innovation. N Engl J Med 2017; 376:1809-1811.
- 6- MUELLER RL, ROSENGART TK, ISOM OW. The history of surgery for ischemic heart disease. Ann Thorac Surg 1997; 63:869-878.
- 7- LOOP FD, LYTLE BW, COSGROVE DM, STEWART RW, GOORMASTIC M, WILLIAMS GW et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986; 314:1-6.
- 8- RECCIUS A. Historia y desarrollo de la Cirugía Torácica en Chile. Valparaíso: Imprenta y Litografía Universo, S.A., 1957.



AMERICAN ASSOCIATION  
FOR THORACIC SURGERY  
A Century of Modeling Excellence

# INVITACION AL SYMPOSIUM CARDIOVASCULAR INTERNACIONAL DE LA AATS 2017

## REGISTRO Y HOSPEDAJE DISPONIBLE AHORA

Del 9 al 10 de Diciembre de 2017

Hotel São Paulo Renaissance  
São Paulo, Brazil

En colaboración con



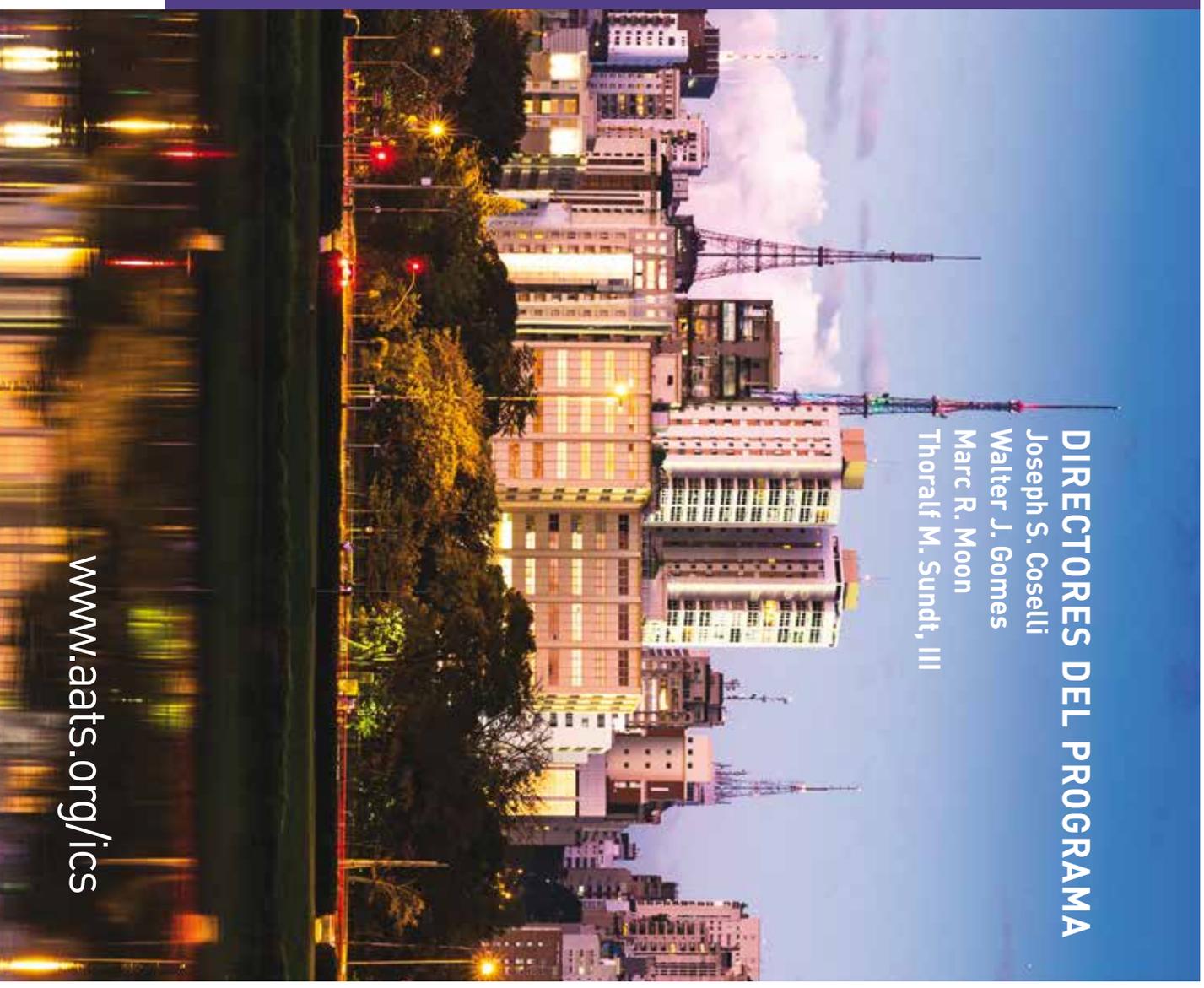
## DIRECTORES DEL PROGRAMA

Joseph S. Coselli

Walter J. Gomes

Marc R. Moon

Thoralf M. Sundt, III



[www.aats.org/ics](http://www.aats.org/ics)



## 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/](http://www.nlm.nih.gov/mesh/) o en Google.

### Introducción

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

### Métodos

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

Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, etc.) deben respetar el anonimato de las personas involucradas en ellas.

### Resultados

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

### Discusión

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

### Referencias

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

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

### Tablas y Figuras

Las tablas deben presentarse en páginas separadas, numerarse en cifras árabes llevando el título en la parte superior. Use 11/2 espacio entre las filas. Las columnas deben ser separadas por espacios, sin tabulación; no use líneas divisorias entre las columnas. No use abreviaturas en las tablas, o explíquelas. Las figuras o fotografías deben venir anexadas en un Power Point o en el mismo word del artículo original y deben tener entre 300 y 600 píxeles/dpi, en formato jpg o gif.

En una página aparte envíe las leyendas para las figuras, designándolas claramente según el orden en que se mencionan en el texto. Es altamente recomendable el uso de Microsoft Word con tamaño de letra de 12 pt para el texto y Power Point o Excel para las figuras y Tablas. Las ilustraciones a color deberán ser financiada por los autores.

### Casos Clínicos

Se aceptarán casos excepcionales, que sean de interés general. Para su preparación utilice las instrucciones generales señaladas en los párrafos anteriores. No se necesita resumen. Debe acompañarse de una adecuada bibliografía de no más de 20 referencias y de una breve revisión del tema. El número de figuras debe limitarse a 4 como máximo.

### Cartas al Editor y otros

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

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

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



## Guía de exigencias para los manuscritos

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

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

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

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

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

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

---

---

---

---

---

## *Identificación de la responsabilidad de autoría*

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

### **TITULO DEL MANUSCRITO:**

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

---

---

---

---

---

---

---

## *Declaración de Conflicto de Intereses:*

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

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





Sociedad Chilena de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular

# LIV CONGRESO CHILENO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

30 de noviembre al 03 de diciembre 2017

Hotel Sheraton Santiago - Chile

## II SIMPOSIO LATINOAMERICANO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

SOCHICAR - ACC

Viernes 01 de Diciembre

**Presidente**

Dr. Alejandro Dapelo A.

**Secretaria General**

Dra. Mónica Acevedo B.

**Gerente SOCHICAR**

Srta. Jeannette Roa V.

**Invitados Internacionales:**

Manuel Anguita, España  
Chris Baird, USA  
Noel Bairey Merz, USA  
Antonio Cabrera, USA  
Leslie Cho, USA  
Victoria Delgado, Holanda  
Felipe Fernández, Paraguay  
Bárbara Fletcher, USA  
Gerald Fletcher, USA  
Philippe Genereux, USA  
Marc Gewillig, Bélgica.  
Robert Kormos, USA  
Gregory Lip, Inglaterra  
Paul J. Mather, USA  
José Luis Merino, España  
Ricardo Migliore, Argentina  
Ross Milner, USA  
Stephen Nicholls, Australia  
Alvaro Niggemyer, Uruguay  
Daniel Piskorz, Argentina  
Miguel Quintana, Paraguay  
Carlos Ruis Mori, Perú  
Leslee Shaw, USA  
Lorenzo Silva, España  
Conrad Simpfendorfer, USA

**Valores de Inscripción**

CATEGORÍA	Al 31 Agosto 2017	Al 31 Octubre 2017	Al 30 Noviembre 2017
Médicos	\$ 220.000	\$ 260.000	\$ 280.000
Médicos Socios	\$ 110.000	\$ 130.000	\$ 140.000
Becados Socios	\$ 60.000	\$ 70.000	\$ 80.000
Becados No Socios	\$ 120.000	\$ 140.000	\$ 160.000
Otros Profesionales Socios	\$ 60.000	\$ 70.000	\$ 80.000
Otros Profesionales No Socios	\$ 120.000	\$ 140.000	\$ 160.000
Alumnos / Internos	\$ 45.000	\$ 50.000	\$ 55.000
Curso Médico No Especialista	\$ 70.000	\$ 80.000	\$ 90.000
Simposio Enfermedad Cardiovascular en la Mujer	\$ 80.000	\$ 90.000	\$ 100.000

**Informaciones**

Secretaría de la Sociedad Chilena de  
Cardiología y Cirugía Cardiovascular  
Fono: 56-2 22690076-77-78  
Barros Errázuriz 1954 Of. 1601  
Providencia, Santiago.  
Email: info@sochicar.cl - www.sochicar.cl



Sociedad Chilena de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular

