



Revista Chilena de Cardiología

Investigación Clínica

- Chamorro C, et al. Rehabilitación cardiovascular en pacientes revascularizados.
- Potthoff M, et al. Stents imbricados en infarto con supradesnivel ST.
- Martínez G, et al. Terapia anti-agregante dual post angioplastia: riesgos.

Investigación Básica

- Mera C, et al. Inhibición de ROCK, remodelado y función cardíaca.

Experiencia Clínica

- Ediap L, et al. Endocarditis infecciosa asociada a catéter de hemodiálisis.
- Vega J, et al. Ecografía 3-D en Endocarditis Infecciosa.

Caso Clínico

- Navarrete W, et al. Taquicardia ventricular en Distrofia Miotónica.
- Burgos LM, et al. Electrocardiograma sugerente de isquemia en hipokalemia.

Desafío Diagnóstico

- Vega J, et al. Hipertrofia ventricular izquierda y strain.

Artículo de revisión

- Berkovits A, et al. Nuevos anticoagulantes orales.

Documentos

- Prat H, et al. Guías para la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas.

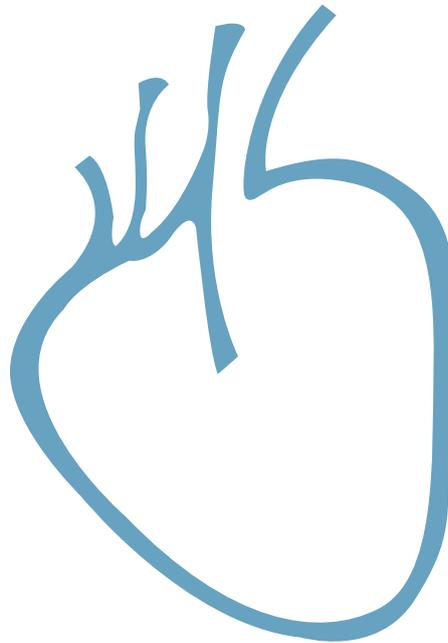
Historia de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular

- Zalaquett R. 50 años de trasplante de corazón.

Cartas al editor

- Bahamondes JC. Resultados a 5 años del Estudio CORONARY.
- López Y. 50 años de cirugía de bypass coronario.
- Zalaquett R. Respuesta del autor.

Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular





Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente

Dr. Alejandro Dapelo

Vicepresidente

Dr. Juan Carlos Prieto

Past Presidente

Dr. Alejandro Martínez

Tesorero:

Dr. Marcelo Llancaqueo

Secretaria:

Dra. Flor Fernández

Directores 2016-2017

Dr. Jorge Carabantes
Dra. Flor Fernández
Dr. Marcelo Llancaqueo
Dr. Mauricio Fernández
Dr. Hernán Prat

Directores 2017-2018

Dr. Carlos Fernández
Dr. Luis Sepúlveda
Dra. Bárbara Clericus
Dr. Manuel Méndez
Dr. Gonzalo Alarcón

Filiales Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Presidente Filial V Región: Dr. Manuel Novajas

Presidente Filial Concepción: Dr. Enrique Seguel

Presidente Filial Sur: Dr. Rodrigo Miranda

Capítulos Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Arica: Dra. María Eugenia Salinas

Iquique: Dr. Pablo Gaete

Antofagasta: Dr. Juan Antonio Cotoras

La Serena: Dr. Claudio Bugueño

Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Alfredo Barros Errázuriz 1954, Oficina 1601 Providencia. Santiago de Chile.

Teléfonos 268 0076 · 269 0077 · 269 0078 · Fax 269 0207

Correo electrónico: revistacardiologia@sochicar.cl

www.sochicar.cl



Editor

Dr. Ricardo Zalaquett

Co-Editor

Dr. Gastón Chamorro

Editores Adjuntos

Dr. Douglas Greig

Dr. Gastón Dussallant

Dr. Juan Carlos Bahamondes

Editor Resúmenes en Inglés

Dr. Gastón Chamorro

Periodista

Srta. Perla Ordenes

Comité Editorial Asesor

Dra. Mónica Acevedo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Francisco Albornoz, Hospital Higuera Talcahuano.

Dr. Ricardo Baeza, Clínica Las Condes.

Dr. Jorge Bartolucci, Universidad de Los Andes.

Dr. Edgardo Escobar, Hospital San Borja Arriarán.

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

Dr. Alexis Lama, Universidad Andrés Bello.

Dr. Fernando Lanas, Universidad de La Frontera.

Dr. Sergio Lavandero, Universidad de Chile.

Dr. Gabriel Maluenda, Clínica Alemana.

Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dra. Lucía Teresa Massardo, Universidad de Chile.

Dra. Carolina Nazzari, Universidad de Chile.

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

Dr. Oneglio Pedemonte, Hospital Gustavo Fricke.

Dr. Juan Carlos Prieto, Universidad de Chile.

Dr. Attilio Rigotti, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. José Roberto Sánchez, Hospital Guillermo Grant Benavente.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Josep Brugada, Universidad de Barcelona, España.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Índice

Investigación Clínica

- **Factores determinantes de éxito de la rehabilitación cardiovascular en pacientes coronarios sometidos a revascularización miocárdica.** 185
Claudio Chamorro, Dominique Guidi, Fernando Yáñez, Gastón Chamorro.

- **Resultados a mediano plazo del implante de stents imbricados en pacientes con infarto con supradesnivel del ST. El rol de los stents medicados.** 194
Marcelo Potthoff, Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Luis Villarroel, Manuel Méndez, Alberto Fuensalida, Luis Quiñiñir, Alejandro Martínez.

- **Uso de terapia Antiagregante dual luego de angioplastía coronaria. Duración, frecuencia de sangramientos y validación de scores de riesgo de hemorragia en una cohorte chilena.** 200
Gonzalo Martínez, Marcela Adasme, Alberto Fuensalida, Jorge Mandiola, Maurice Cortés, Marcelo Potthoff, Manuel Méndez, Alejandro Martínez.

Investigación básica

- **La inhibición de Rho quinasa post infarto mejora el remodelado y la función ventricular: mecanismos involucrados a nivel preclínico.** 209
Claudia Mera, Iván Godoy, Renato Ramírez, Jackeline Moya, María Paz Ocaranza, Jorge E Jalil.

Experiencia clínica

- **Endocarditis infecciosa asociada a catéter de hemodiálisis: hallazgos clínicos y ecocardiográficos.** 221
Luis Ediap, Samuel Córdova, Eric Zúñiga, Pedro Usedo, Alex Muñoz, Gabriela Fernández, Fabiola Reales, Marinka Gladic.

- **Aporte de la ecocardiografía tridimensional en el diagnóstico y manejo de la endocarditis infecciosa. Experiencia clínica.** 232
Julián Vega, Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, María Cecilia Muñoz, Paul McNab, Rodrigo Saavedra, Ricardo Zalaquett.

Casos clínicos

- **Taquicardia ventricular como expresión de Distrofia Miotónica tipo 1.** 239
Wilfredo Navarrete, Germán Armijo, Rubén Aguayo, Carlos Cisternas.

- **Cambios electrocardiográficos asociados a hipopotasemia: Alteraciones del segmento ST imitando isquemia miocárdica de múltiples territorios.** 244
Lucrecia Burgos, María Domínguez, Luciano Battioni, Juan Pablo Costabel, Marcelo Trivi.



Desafío diagnóstico

- **Hipertrofia ventricular izquierda con patrón de strain característico.** 249
Julián Vega, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Rodrigo Saavedra.

Artículo de revisión

- **Nuevos anticoagulantes orales: actualización.** 254
Alejandro Berkovits, Diego Mezzano.

Documentos

- **Guías para la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas. Documento de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.** 264
Hernán Prat, Alejandro Abufhele, Gonzalo Alarcón, Inés Barquín, Edgardo Escobar, Mauricio Fernández, Fernando Lanas, Paola Varleta.

Historia de la cardiología y cirugía cardiovascular

- **50 años del trasplante de corazón: La operación que enmudeció al mundo y cambió para siempre el concepto de muerte.** 275
Ricardo Zalaquett

Cartas al editor

- **Resultados a 5 años del estudio CORONARY** 283
Juan Carlos Bahamondes.
- **50 años de cirugía de bypass coronario.** 285
Yoandy López
- **Respuesta del autor sobre 50 años de cirugía de bypass coronario.** 288
Ricardo Zalaquett



Summary

Clinical Research

- **Cardiovascular Rehabilitation in patients following myocardial revascularization: factors associated to program success.** 185
Claudio Chamorro, Dominique Guidi, Fernando Yáñez, Gastón Chamorro.
- **Midterm results of overlapping stents implantation in patients with ST elevation Myocardial Infarction.** 194
Marcelo Potthoff, Gonzalo Martínez, Martín Valdebenito, Luis Villarroel, Manuel Méndez, Alberto Fuensalida, Luis Quiñiñir, Alejandro Martínez.
- **Dual anti platelet therapy post PTCA: Duration, Bleeding risk and validation of Scores for predicting risk of bleeding in a Chilean population.** 200
Gonzalo Martínez, Marcela Adasme, Alberto Fuensalida, Jorge Mandiola, Maurice Cortés, Marcelo Potthoff, Manuel Méndez, Alejandro Martínez.

Basic research

- **Rho-kinase inhibition post myocardial infarction improves remodeling and systolic function: a preclinical study of intervening factors in a pre-clinical study.** 209
Claudia Mera, Iván Godoy, Renato Ramírez, Jackeline Moya, María Paz Ocaranza, Jorge E Jalil.

Clinical experience

- **Infective endocarditis associated with hemodialysis catheters: clinical and ehocardiographic findings.** 221
Luis Ediap, Samuel Córdova, Eric Zúñiga, Pedro Usedo, Alex Muñoz, Gabriela Fernández, Fabiola Reales, Marinka Gladic.
- **Added value of three-dimensional echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. Clinical experience.** 232
Julián Vega, Luigi Gabrielli, Samuel Córdova, María Cecilia Muñoz, Paul McNab, Rodrigo Saavedra, Ricardo Zalaquett.



Clinical cases

- **Type I Myotonic Dystrophy presenting with Ventricular Tachycardia.** 239
Wilfredo Navarrete, Germán Armijo, Rubén Aguayo, Carlos Cisternas.
- **Electrocardiographic changes associated with hypokalemia: ST-segment abnormalities mimicking ischemia of multiple territories.** 244
Lucrecia Burgos, María Domínguez, Luciano Battioni, Juan Pablo Costabel, Marcelo Trivi.

Diagnostic challenge

- **Left ventricular hypertrophy with a characteristic strain pattern.** 249
Julián Vega, Samuel Córdova, Luigi Gabrielli, Paul McNab, Rodrigo Saavedra.

Review article

- **New oral anticoagulants: a review.** 254
Alejandro Berkovits, Diego Mezzano.

Documents

- **24 hour blood pressure monitoring. Recommendations from the Chilean Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery.** 264
Hernán Prat, Alejandro Abuñhele, Gonzalo Alarcón, Inés Barquín, Edgardo Escobar, Mauricio Fernández, Fernando Lanas, Paola Varleta.

History of cardiology and cardiovascular surgery

- **At 50 years from the first successful heart transplant: "the surgery that stunned the world and changed the concept of death forever".** 275
Ricardo Zalaquett

Letter to editor

- **The CORONARY Study: results at 5 years** 283
Juan Carlos Bahamondes.
- **50 years of Coronary Artery Bypass Surgery** 285
Yoandy López.
- **The author replies** 288
Ricardo Zalaquett.





Factores determinantes de éxito de la rehabilitación cardiovascular en pacientes coronarios sometidos a revascularización miocárdica

Claudio Chamorro^{1,2,*}; Dominique Guidi¹; Fernando Yáñez³; Gastón Chamorro³

¹ Carrera de Kinesiología, UDA, Cs de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile;

² Servicio Kinesiología, Clínica UC San Carlos de Apoquindo, Santiago, Chile; ³ División de Enfermedades Cardiovasculares,

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los autores no declaran conflictos de interés ni fuentes de apoyo

Recibido el 24 de octubre 2017 / Aceptado el 21 de noviembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 185 - 193

Introducción: La rehabilitación cardiovascular ha demostrado tener efectos beneficiosos en pacientes con antecedentes de patología coronaria.

Objetivos: Identificar los factores que determinan el resultado de un programa de rehabilitación cardiovascular (PRC) aplicado a pacientes coronarios revascularizados.

Métodos: 67 pacientes sometidos a cirugía de bypass o angioplastia fueron evaluados en su capacidad funcional mediante el test de marcha de 6 minutos (TM) al inicio y al completar el programa de rehabilitación cardiovascular. La distancia recorrida en el test de marcha fue correlacionada con la edad, capacidad funcional previa al PRC, tiempo en completar el programa, tiempo que media entre la intervención y el inicio del programa, duración del programa y tipo de revascularización. Además, se comparó el incremento de la capacidad funcional entre los pacientes que fueron derivados a 36 sesiones con los referidos a solo 12.

Resultados: 67 pacientes cumplieron los criterios para evaluación del PRC. Globalmente, se observó una mejoría de 12% (511,4 a 573,4 m) en la distancia del TM ($p < 0.001$). El mayor beneficio, en términos

de distancia en el TM se obtuvo al efectuar un programa con más sesiones (36 vs 12) con valores de 20% y 8%, respectivamente ($p < 0.002$). El poder terminar el PRC de 36 sesiones más rápidamente (entre 10 y 13 semanas vs entre 14 y 24 semanas se asoció a una mayor incremento en el TM con valores de 19% vs 10%, respectivamente ($p < 0,003$). El incremento en el TM no difirió entre 3 grupos de edad (desde 49 a 85 años); en el tiempo que transcurre entre la intervención y el inicio del PRC (antes vs después de la 8a semana post revascularización), al tipo de revascularización a la que fue sometido el paciente (cirugía o angioplastía) y a la capacidad funcional previa que estos presentan al inicio del PRC.

Conclusión: El PRC es efectivo en mejorar significativamente la capacidad funcional de pacientes revascularizados, especialmente cuando el número de sesiones del programa es mayor y cuando se realiza con una frecuencia de al menos 3 veces por semana. El PRC es igualmente efectivo en pacientes enviados a rehabilitación en forma más precoz, como también lo es en sujetos más añosos. Estos efectos fueron independientes del tipo de revascularización.

Correspondencia:
Claudio Chamorro
cchamorro@uc.cl.



Cardiovascular Rehabilitation in patients following myocardial revascularization: factors associated to program success

Introduction: Background: Cardiovascular Rehabilitation Programs (CRP) have been shown to produce beneficial effects in patients with coronary artery disease.

Aim: to identify factors associated to CRP success in patients who underwent myocardial revascularization

Methods: 67 patients who underwent coronary artery bypass surgery (CABG) or percutaneous coronary artery angioplasty (PTCA) were evaluated for functional capacity by means of a standard 6 min walking test (6mWT), before and after completion of the CRP. Distance covered during the test was correlated with age, prior functional class, time employed to complete CRP, time from coronary intervention and CRP initiation, CRP duration and type of revascularization. In addition, patients referred for a 36 sessions CRP were compared to those referred to only 12 sessions.

Results: 67 patients met inclusion criteria. Overall, there was a 12% increase (511,4 to 573,4 m) in 6mWT distance ($p < 0.001$). The greatest benefit was obtained with the 36 session CRP as compared to a 12

session CRP (20 vs 8% ($p < 0.002$)). Also, completion of a 36 session CRP between 10 and 13 weeks compared to 14 to 24 weeks revealed a greater benefit in the former group (19% vs 10%, respectively ($p < 0.003$)). There was no difference in 6minWT distance in 3 groups of age (extending from 49 to 85 years-old); In addition, time from intervention to initiation of CRP (before vs after 8 weeks), type of revascularization or functional capacity at the beginning of CRP showed any difference in 6mWT distance.

Conclusion: CRP is a highly effective intervention to improve functional capacity in patients following myocardial revascularization, more so when more sessions are employed and when at least 3 sessions per week are implemented. The program is equally effective in patients starting CRP early after revascularization, and benefit is independent from patient age.

Keywords: cardiac rehabilitation; myocardial revascularization; coronary artery bypass surgery, angioplasty, transluminal, coronary



Introducción:

La rehabilitación cardiovascular se define como un conjunto de interacciones coordinadas que busca optimizar el funcionamiento físico, psíquico y social del paciente con patología cardiovascular¹⁻⁴. El programa debe incluir, aparte del ejercicio físico, apoyo psicológico, nutricional, terapia farmacológica y educación sobre factores de riesgo⁴. Sin embargo, programas internacionales siguen considerando al ejercicio físico como el elemento central de la rehabilitación cardiovascular^{2, 6, 7}.

La principal relevancia de los programas de rehabilitación cardiovascular basados en el ejercicio radica en la disminución en la mortalidad y morbilidad en los pacientes con presencia de eventos cardiovasculares. Existe suficiente evidencia sobre los factores centrales y periféricos que llevan a intolerancia al ejercicio físico en pacientes con cardiopatía isquémica y con insuficiencia cardíaca⁸⁻¹¹. Se sabe que muchos de estos factores pueden mejorar con un buen programa de rehabilitación basado en el ejercicio, logrando una mejoría en la capacidad funcional y en la actividad de la vida diaria del paciente cardíaca^{2, 12}.

Existen escasas publicaciones metodológicamente confiables sobre el efecto del ejercicio en pacientes con patología coronaria. Las principales razones de ello son la dificultad de obtener una muestra suficientemente grande para que sea confiable, la inclusión de diferentes patologías y diversos protocolos dentro de una misma muestra y la escasa adherencia para completar el programa de rehabilitación que, como promedio recomendado por la American Heart Association, dura 3 a 4 meses. Es común encontrar sobreestimaciones del beneficio del ejercicio en pacientes cardíacas¹³. Probablemente, por todas estas razones, el PRC está siendo subutilizado en países desarrollados y, sobre todo, en países en vías de desarrollo. De hecho, en Estados Unidos sólo entre 10 y 20% de los potenciales candidatos participan en este programa¹⁴. Existe una gran variabilidad en los beneficios que produce el ejercicio en distintos sujetos coronarios incluidos en el programa de rehabilitación incluyendo mejorías en la capacidad funcional y reducción de la mortalidad cardiovascular¹⁵. Diversas publicaciones han demostrado mejorías entre el 10 y 40% en el consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx.) en distintos sujetos sometidos al mismo programa de rehabilitación¹⁶⁻¹⁸.

Sin embargo, no existe claridad ni consenso sobre: a) qué tipo de pacientes se benefician más con el ejercicio; b) cuándo es recomendable que los pacientes revascularizados inicien el programa de rehabilitación y c) cómo debe

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n=67)

		n	%	DS	media	DS	min	máx
Género	Hombres	61	91					
	Mujeres	6	9					
Edad (años)					58,0	9,6	35,0	80,0
Factores de riesgo	Tabaquismo	21	32					
	HTA	43	65					
	DM	8	13					
	Dislipidemia	52	78					
	Sedentarismo	46	69					
	Obesidad	18	27					
Mets ml/Kg					8,9	3,3	3,5	13,4
Tipo revascularización	Bypass	46	68					
	Angioplastía	21	32					
Tiempo que media entre cirugía y comienzo del programa	0-8 semanas	38	57					
	9-24 semanas	29	43					

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; Mets: unidad de medida del índice metabólico (cantidad de energía que consume un individuo en situación de reposo en un minuto) y corresponde a 3,5 ml O₂/kg

desarrollarse el programa para obtener mayores logros. La presente investigación busca determinar cuáles son los principales factores que determinan el beneficio del ejercicio en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a cirugía de revascularización o angioplastía. Interesa conocer el efecto de la edad, capacidad funcional del sujeto y tiempo que transcurre entre la operación y el inicio del programa.

Material y Método:

2.1 Pacientes

Se reclutaron 67 pacientes (6 mujeres y 61 hombres) que participan en el programa de rehabilitación cardiovascular (PRC) del Centro Médico San Jorge de la Facultad de medicina de la Universidad Católica entre abril de 2005 y diciembre de 2015. Los criterios de inclusión fueron: i) pacientes con angioplastía transluminal de arterias coronarias (PTCA) o bypass aortocoronario (PAC); ii) revascularización dentro de los 6 meses previos al inicio del programa de rehabilitación. iii) edad >30 y <85 años; iv) test de esfuerzo de no más de 6 meses de antigüedad. Los criterios de exclusión fueron: i) incapacidad física para efectuar la rehabilitación, de origen neurológico, traumático o psicológico. ii) presencia de comorbilidad que



afecte el pronóstico de vida del paciente. iii) presencia de patología agregada que altere el programa de rehabilitación. iv) no completar las 36 sesiones de rehabilitación dentro de los 5 meses post inicio del programa. v) ser sometido tanto a PAC como PTCA. Todos los participantes firmaron consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki. Las características de los sujetos se presentan en la Tabla 1.

2.2 Evaluación de la capacidad funcional mediante el test de marcha

Este test tiene una correlación Inter evaluador entre 0,86 y 0,95 y se correlaciona bastante bien con el VO₂ max ($r=0,52-0,71$). Se ubicaron 2 conos a una distancia de 25 metros y se le pidió al paciente que caminara lo más rápido posible durante 6 minutos cubriendo la distancia entre los conos. Al completar cada minuto se motivó al paciente y se le señalaron los minutos restantes. Si lo necesitare, el paciente pudo detenerse y continuar. Presencia de angina, dolor en las piernas, mareos y presión sobre 180/100 fueron causales de suspensión del test. Se midió frecuencia cardíaca, presión arterial previa y posterior a la prueba y se le consultó sobre la sensación subjetiva de fatiga. En todo momento, al menos un pie estuvo en contacto con el suelo.

2.3 Evaluación de ingreso

Al paciente se le registraron datos personales, diagnóstico, fecha operación, fecha de inicio del programa, fármacos en uso y capacidad funcional expresada en METs, evaluada en el test de esfuerzo exigido previo al programa. Luego se realizó una evaluación musculoesquelética por el kinesiólogo, para determinar si presentaba patologías agregadas que ameritasen alguna variación en el programa de rehabilitación. A continuación, se obtuvo el R máximo, que es la máxima carga que el paciente puede levantar una vez en las siguientes máquinas de fuerza: press pierna, isquiotibiales, mesa de cuádriceps, press banca y pull down. Finalmente, se efectuó el test de marcha de 6 minutos. Estas mediciones se repitieron cuando el paciente completó la última sesión.

Según la edad, los pacientes fueron clasificados en grupos de edad 40 a 59 años; 60 a 74 años y 75 a 85 años. Según la capacidad funcional determinada por un test de esfuerzo al inicio del programa, los pacientes se clasificaron en < 5 Mets; 5-8 Mets y sobre 8 Mets. Según el número de sesiones del programa de rehabilitación se clasificaron en pacientes que realizan 12 sesiones y aquellos que realizan 36 sesiones. Según el tiempo que

demoran los pacientes en completar las 36 sesiones se clasifican en aquellos que demoran 10 a 13 semanas y los que demoran 14 a 24 semanas. Según el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio del programa se clasificaron en los que ingresan hasta la 8va semana y aquellos que ingresan entre la semana 9 y 30. Según el tipo de cirugía a la que son sometidos se clasificaron en PAC y PTCA. Finalmente, según las sesiones realizadas se clasifican en aquellos que realizaron 12 sesiones y los que realizaron 36.

2.4 Programa de rehabilitación

Se monitorizó la frecuencia cardíaca y la presión arterial basal y se programaron 12 minutos de bicicleta estática y 12 minutos de caminata en treadmill, con una carga del 50% de los METs alcanzados en el test de esfuerzo. Se monitorizó constantemente la frecuencia cardíaca con un reloj polar y se controló la presión arterial y la sensación subjetiva de fatiga según la escala de Borg al final de cada ejercicio. El aumento de la frecuencia cardíaca de reserva, según Karvonen, no debe sobrepasar el 60 % para esta carga. La frecuencia cardíaca de reserva (FCR) = (Frecuencia cardíaca máxima – frecuencia cardíaca de reposo) x 0,6 + frecuencia cardíaca de reposo.

Cada paciente realizó, además, 2 series de 12 repeticiones en las máquinas de isquiotibiales, mesa de cuádriceps, press pierna, press banca y pull down al 60% del R máximo obtenido en la evaluación inicial.

Se finalizó con 5 minutos de elongación general y se volvió a controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial al final de la sesión.

2.5 Progresión

El tiempo en el treadmill y la bicicleta estática se aumentó 2 minutos por semana hasta alcanzar los 20 minutos por máquina. La intensidad fue la necesaria para mantener un 60% de la FCR al 1er mes, 65% de la FCR al 2º mes y 70% de la FCR al 3er mes.

El aumento de la duración e intensidad del ejercicio fue restringido si se observó ascenso de la presión arterial sobre 200/100 o, si en la escala subjetiva de Boher, el paciente refirió una sensación subjetiva de fatiga sobre 15 puntos.

2.6 Análisis estadístico

Los resultados del test de marcha fueron analizados mediante promedio y error estándar. La distribución normal se confirmó mediante la prueba de Shapiro-Wilk's y la homogeneidad de varianza mediante "robust equal va-



riance test". La prueba "t" pareada o independiente se utilizó para determinar si existía diferencia significativa entre las variables dicotómicas y el análisis de varianza en caso de variables que contuviesen más de dos grupos. La significancia estadística se estableció en la probabilidad de un error tipo I igual a 0.05. Los datos fueron ingresados a una base de datos en un programa Excel y analizados posteriormente mediante el paquete estadístico Stata 13.

Resultados:

3.1 Efectos sobre la capacidad de marcha

De los 760 pacientes que ingresaron al programa de rehabilitación cardiovascular entre abril de 2005 y diciembre de 2015, 67 cumplieron con los criterios para poder participar en el estudio.

Se comparó la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos evaluada al inicio del PRC con la distancia recorrida en el 2° test de marcha evaluada al completar las sesiones de PRC. Globalmente, los 67 pacientes mejoraron en promedio la distancia recorrida de 526.6 a 586.51 metros (promedio 112%) (Tabla 2).

Tabla 2. Incremento de la distancia de marcha después del programa de rehabilitación

	N	Media (metros)	DS	95% IC		p
				Inferior	Superior	
TM1	67	511,4	74,6	489,5	533,3	
TM2	67	573,4	73,6	551,0	595,8	< 0.001

IC: intervalo de confianza; TM1: test de marcha inicial; TM2: test de marcha al final del programa; IC: intervalo de confianza al 95%

3.2 Incremento de la capacidad de marcha de acuerdo a la edad

Los pacientes de diferentes grupos de edad mejoraron significativamente la distancia de marcha, sin diferencias entre los grupos. (Tabla 3)

Tabla 3 Incremento en la distancia de marcha en los distintos grupos de edad

Edad (años)	N	TM2-TM1 (m)	DS	TM2-TM1 (%)	P
60-74	25	50,7	39,0	10	
75-85	7	60,3	47,7	15,5	

Abreviatura: TM2-TM1: diferencia en la distancia recorrida entre el test de marcha 2 y 1; m: metros; DS: desviación standard

3.3 Comparación del incremento del test de marcha entre los 2 tipos de revascularización

Se excluyen del análisis los 4 pacientes que presentaban tanto PTCA como cirugía de bypass. No se observó diferencias significativas en el incremento del test de marcha entre los grupos. (Tabla 4)

Tabla 4. Comparación del el incremento en la distancia de marcha entre los dos tipos de revascularización

	N	TM2- TM1 (m)	DS	TM2-TM1 (%)	95% Intervalo de confianza (m)	P
Bypass	46	57,0	44,5	13,4	43,8	0,2
PTCA	21	70,3	60,8	11,5	42,6	98

Abreviatura: Bypass: pacientes sometidos a cirugía de bypass aortocoronario; PTCA: pacientes sometidos a angioplastia coronaria; TM2-TM1: diferencia en la distancia recorrida entre el test de marcha 2 y 1; m: metros; DS: desviación standard.

3.4 Relación del incremento del test de marcha con el tiempo en que se completa el programa de rehabilitación

Los pacientes que demoraban más de 24 semanas fueron excluidos del estudio por tener menos de 1.5 sesiones por semana de promedio. Se observó que los pacientes que completaron el programa de rehabilitación dentro del período estipulado y sugerido (10 a 13 semanas) recorrieron considerablemente más metros en el test de marcha al final del programa de rehabilitación que al inicio del programa (p< 0.05) (Tabla 5)

Tabla 5. Incremento de la distancia de marcha y el tiempo que demora en completar el programa de rehabilitación

	N	TM2- TM1 (m)	DS	TM2-TM1 (%)	95% Intervalo de confianza (m)	P
0-8 semanas	34	90,5	45,1	19,5	78,1	0,003
9-24 semanas	21	55,1	20,5	10,3	44,9	65,3

Abreviatura: TM2-TM1: diferencia en la distancia recorrida entre el test de marcha 2 y 1; m: metros; DS: desviación standard

3.5 Comparación del incremento del test de marcha y el tiempo que media entre la cirugía y el programa de rehabilitación cardiovascular

Según el tiempo que transcurre entre la cirugía y el inicio del programa de rehabilitación cardiovascular, aquellos pacientes que ingresaron antes de la 8va semana post operatoria incrementaron la distancia recorrida en el test de marcha en forma similar a los que ingresaron entre la semana 9 y 24 (Tabla 6).



Tabla 6. Incremento de la distancia de marcha y el tiempo que media entre la cirugía y el inicio del programa de rehabilitación

	N	TM2-TM1 (m)	DS	TM2-TM1 (%)	95% Intervalo de confianza (m)	P
0-8 semanas	38	68,3	53,6	13,4	50,7 85,9	0,2
9-24 semanas	29	51,7	44,1	11,5	34,9 68,6	

Abreviatura: TM2-TM1: diferencia en la distancia recorrida entre el test de marcha 2 y 1; m: metros; DS: desviación standard.

3.6 Comparación del incremento del test de marcha y la capacidad funcional al inicio del programa de rehabilitación cardiovascular

La distancia recorrida en el test de marcha fue globalmente mayor en los distintos grupos de capacidad funcional (Tabla 7).

Tabla 7. Incremento de la distancia de marcha y el tiempo que media entre la cirugía y el inicio del programa de rehabilitación

	N	TM2-TM1 (m)	DS	Media (%)	95% Intervalo de confianza (m)	P
< 5 Mets	11	88,6	37,4	14,4	7,4 23,3	0,4
Entre 5 y 8 Mets	24	88,2	56,3	16,8	10,3 21,9	
Sobre 8 Mets	32	72,9	32,1	9,1	6,0 12,1	

Mets: unidad de medida del índice metabólico (cantidad de energía que consume un individuo en situación de reposo) y corresponde a 3,5 ml O₂/kg; ES: error estándar; m: metros.

3.7 Relación del incremento de distancia recorrida en el test de marcha y el número de sesiones a la que fue derivado el paciente

Se observó que el grupo que realizó 36 sesiones mejoró su capacidad funcional significativamente más que el grupo que realizó 12 sesiones (Tabla 8).

Tabla 8. Incremento de la distancia de marcha y la duración del programa de rehabilitación

	N	TM2-TM1	DS	Media(%) (mts)	95% Intervalo de confianza	P
12 sesiones	12	34,4	20,3	7,5%	15,8 53,1	0,002
36 sesiones	34	90,5	45,1	19,5%	78,1 104,3	

Discusión:

Los resultados muestran que en pacientes sometidos a revascularización miocárdica la rehabilitación cardiovascular logra un aumento significativo en la capacidad funcional del paciente, expresado en una mayor distancia recorrida en el test de marcha.

El aumento de capacidad de marcha fue significativo y

similar en los distintos grupos de edad. Esto concuerda con los resultados de estudios anteriores^{19,20} y apoya la idea de incluir en estos programas a los adultos mayores que, dadas sus limitaciones iniciales, pueden obtener mejoras que son más importantes para las actividades que realizan en su vida cotidiana.

Hubiera podido esperarse que los pacientes operados, que pueden presentar algunos síntomas que interfieren con el ejercicio, especialmente dolor relacionado a esternotomía o molestias de extremidades inferiores secundarias a la extracción de venas, pudieran estar más limitados en su respuesta a la rehabilitación. Sin embargo, el tipo de revascularización miocárdica, cirugía de bypass o angioplastia coronaria, no condicionó diferencias en la respuesta al programa de rehabilitación. Entre la intervención y la evaluación del segundo test de marcha fácilmente transcurren 4 meses, tiempo bastante largo que pueden homogenizar la mejoría de la capacidad funcional entre los grupos de pacientes. Una rehabilitación más precoz debiera conducir a una mejoría de capacidad física más rápida en pacientes operados, que experimentan una disminución de dicha capacidad como consecuencia de la inactividad y otros factores relacionados con la cirugía. Todo lo anterior sugiere que no debe retardarse el inicio de la rehabilitación una vez que el paciente se encuentra estabilizado médicamente.

Uno de los hallazgos de mayor relevancia de este estudio fue la relación del éxito del programa con el tiempo en que se desarrolla la rehabilitación. En efecto, los sujetos que pudieron completar el programa en el tiempo estipulado, entre 10 y 13 semanas (con 3 sesiones semanales promedio), lograron un beneficio significativamente mayor que aquellos que demoraron más. En estos, las interrupciones del programa que significaron una disminución a menos de 2 sesiones semanales llevan a pérdida del beneficio obtenido en las sesiones precedentes. Aquellos pacientes cuyas interrupciones eran mayores no fueron incluidos en este estudio y, probablemente, pudieran no experimentar mejoría. El diseño del estudio no contemplaba indagar sobre los motivos de interrupción, que sería interesante conocer para diseñar medidas tendientes a evitarlos.

Finalmente, al comparar la variación de la distancia recorrida en el test de marcha entre los pacientes que fueron derivados a 36 sesiones de rehabilitación, lo que es sugerido por el American College of Cardiology²¹, y aquellos que realizan sólo 12 sesiones, cumpliendo el promedio de 3 sesiones semanales, se observa que, si bien ya a las 12 sesiones existe diferencia significativa en el incremento



de la capacidad funcional respecto al inicio del programa, el grupo de 36 sesiones obtiene aún una mejoría significativa mayor. Es probable, que, si se considerase el total de los pacientes que completan el programa de 36 sesiones, independiente de la frecuencia semanal de estas, la diferencia entre los grupos no hubiese sido considerable, pero esta hipótesis requiere un nuevo estudio.

Una fortaleza de este estudio, comparado con otros que evalúan el beneficio de la rehabilitación cardiovascular, es que se basa en una muestra bastante homogénea de un grupo seleccionado de cardiopatas que han sido sometidos a revascularización, producto de haber utilizado criterios de inclusión y exclusión exigentes. De hecho, solo 67 de los posibles 760 pacientes que iniciaron el programa cumplieron con los criterios de inclusión. A diferencia de lo que ocurre en diversos otros estudios²²⁻²⁵ el presente estudio no incluye a pacientes no cardiopatas en prevención primaria. Así mismo, el programa de rehabilitación fue riguroso, efectuado en un solo centro por un número reducido de profesionales y con una evaluación tan objetiva como era posible. Por ello, pensamos que este estudio permite una estimación más precisa del beneficio de la rehabilitación en cardiopatas coronarios revascularizados, un grupo poblacional que representa un objetivo particularmente interesante para intervenciones multidisciplinarias.

Como limitaciones, es efectivo que la muestra es altamente seleccionada y hay que tener precaución en la extrapolación de estos resultados a poblaciones más amplias. También puede dudarse de la cuantificación del efecto de la rehabilitación sobre la capacidad física a través del test de marcha, dado la influencia subjetiva que puede ejercerse sobre el paciente, sobre todo por el “deseo”, tanto del paciente como del que efectúa el test, de llegar a una distancia de marcha mayor en el test final. Como proyecciones de este estudio, resultaría interesante explorar hasta qué punto la mejoría de la capacidad funcional es diferente al comparar la rehabilitación efectuada en un ambiente grupal, con pacientes altamente

motivados, con aquella que pudiese obtenerse con rehabilitación efectuada con individuos que trabajan en forma aislada, como puede ser en su hogar.

Finalmente, uno de los factores cuyo valor predictivo para indicar un mayor éxito de la rehabilitación, cual es la precocidad en que se inicia el programa en relación con la intervención no resultó significativo. Pensamos que ello puede deberse a que este tiempo, intervención-rehabilitación, varió exageradamente entre los individuos y limitó las posibilidades de demostrar un efecto. Debiera evaluarse esta posibilidad, de alta proyección clínica, en un grupo acotado con tiempos intervención-rehabilitación deliberadamente controlados.

Conclusión:

Todos los pacientes, independiente de su edad, tipo de cirugía (bypass o PTCA) y capacidad funcional previa, son buenos candidatos para participar en un programa de rehabilitación. No hay razón para excluir del programa a los pacientes de edad avanzada, ya que también mejoran en forma significativa. Es altamente recomendable incorporar sobre todo a pacientes con baja capacidad funcional, ya que pequeños incrementos en la tolerancia al ejercicio determinan una importante mejoría en las actividades de la vida diaria y laboral. Se sugiere que puede ser importante incorporarlos en forma precoz al programa de rehabilitación cardiovascular.

Los dos principales factores que considerar en el éxito del programa de rehabilitación son el número de sesiones a realizar, recomendándose 36 en vez de 12 y la frecuencia promedio en que se realicen estas sesiones, siendo 3 sesiones semanales las sugeridas para obtener los mayores beneficios.

Agradecimientos:

A la Dra Mónica Acevedo, Directora del Programa de Prevención Cardiovascular, y las E.U. María José Bustamante y Francisca Márquez por su valiosa colaboración.



Referencias

1. CORRÀ U, PIEPOLI MF, CARRÉ F, HEUSCHMANN U. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Heart Journal*, 2010;31: 1967-1974.
2. BALADY GJ, WILLIAMS MA, ADES PA, BITTNER V, COMOSS P. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update. *Circulation*, 2007; 115: 2675-2682.
3. LEON AS, FRANKLIN BA, COSTA F, BALADY GJ, BERRA KA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *Circulation*, 2005; 111: 369-376.
4. SANTIBAÑEZ C, PÉREZ- TERVIC C, LÓPEZ- JIMENEZ F, CORTÉS- BERGODERI M, ARAYA MV, Burdiat. Situación actual de la rehabilitación cardíaca en Chile. *Rev. Med. Chile* 2012; 140: 561-568.
5. STONE J, CYR C, FRIESEN M, KENNEDY-SYMONDS H, STENE R. Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and atherosclerotic heart disease prevention: a summary. *The Canadian journal of cardiology*, 2001; 17: 3B-30B.
6. TAYLOR RS, BROWN A, EBRAHIM S, JOLLIFFE J, NOORANI H. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*, 2004; 116: 682-692.
7. FLETCHER GF, ADES PA, KLIGFIELD P, ARENA R, BALADY GJ. Exercise standards for testing and training. *Circulation*, 2013; 128: 873-934.
8. MATSUZAWA Y, SUGIYAMA S, SUMIDA H, SUGAMURA K, NOZAKI T. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *Journal of the American Heart Association*, 2013; 2: e000426.
9. GUTIÉRREZ E, FLAMMER AJ, LERMAN LO, ELÍZAGA J, LERMAN A. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European heart journal*, 2013; 34: 3175-3181.
10. SANTOS CX, NABEEBACCUS AA, SHAH AM, CAMARGO LL, FILHO SV. Endoplasmic reticulum stress and Nox-mediated reactive oxygen species signaling in the peripheral vasculature: potential role in hypertension. *Antioxidants & redox signaling*, 2014; 20: 121-134.
11. SANTOS KM, CERQUEIRA NETO ML, CARVALHO VO, SANTANA FILHO VJ, SILVA JUNIOR WM. Evaluation of peripheral muscle strength of patients undergoing elective cardiac surgery: a longitudinal study. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular: Orgao Oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 2014; 29: 355-9.
12. ANDERSON L, OLDRIDGE N, THOMPSON DR, ZWISLER A-D, REES K. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016; 67: 1-12.
13. THOMAS RJ, KING M, LUI K, OLDRIDGE N, PIÑA IL. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services: endorsed by the American college of chest physicians, American college of sports medicine, American physical therapy association, Canadian association of cardiac rehabilitation, European association for cardiovascular prevention and rehabilitation, inter-American heart foundation, national association of clinical nurse specialists, preventive cardiovascular nurses association, and the society of thoracic surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50): 1400-1433.
14. MENEZES AR, LAVIE CJ, MILANI RV, FORMAN DE, KING M. Cardiac rehabilitation in the United States. *Progress in cardiovascular diseases*, 2014; 56: 522-529.
15. ACEVEDO M, KRAMER V, BUSTAMANTE MJ, YAÑEZ F, GUIDI D, CORBALÁN R, et al. Rehabilitación cardiovascular y ejercicio en prevención secundaria. *Rev. Med. Chile* 2013; 141: 1307-1314.
16. WILLIAMS MA, FLEG JL, ADES PA, CHAITMAN BR, MILLER NH. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients ≥ 75 years of age). *Circulation*, 2002; 105: 1735-1743.
17. ANDERSON L, TAYLOR RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *International journal of cardiology*, 2014; 177: 348-361.
18. PEIXOTO TC, BEGOT I, BOLZAN DW, MACHADO L, REIS MS. Early exercise-based rehabilitation improves health-related quality of life and functional capacity after acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Cardiology*, 2015; 31: 308-313.



19. AUSTIN J, WILLIAMS R, ROSS L, MOSELEY L, HUTCHISON S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2005; 7: 411-417.
20. LAVIE CJ, MILANI RV. Disparate effects of improving aerobic exercise capacity and quality of life after cardiac rehabilitation in young and elderly coronary patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 2000; 20: 235-240.
21. SPERTUS JA, EAGLE KA, KRUMHOLZ HM, MITCHELL KR, NORMAND S-LT. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005; 45: 1147-1156.
22. SADEGHI M, GARAKYARAGHI M, TAGHAVI M, KHOSRAVI M, SARRAFZADEGAN N. The impacts of cardiac rehabilitation program on exercise capacity, quality of life, and functional status of coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Rehabilitation Nursing*, 2015; 40: 305-309.
23. REJESKI WJ, FOY CG, BRAWLEY LR, BRUBAKER PH, FOCHT BC. Older adults in cardiac rehabilitation: a new strategy for enhancing physical function. *Medicine and science in sports and exercise*, 2002; 34: 1705-1713.
24. HAUER T, AUSTFORD L, STONE JA, ARENA R. Influence of Gender on the Improvement in Exercise Capacity following Cardiac Rehabilitation: 1730: Board# 18 May 31 9: 00 AM 10: 30 AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2007; 39: S282-S283.
25. KENNEDY MD, HAYKOWSKY M, DAUB B, VAN LOHUIZEN K, KNAPIK G. Effects of a comprehensive cardiac rehabilitation program on quality of life and exercise tolerance in women: A retrospective analysis. *Current controlled trials in cardiovascular medicine*, 2003; 4: 1.



Resultados a mediano plazo del implante de stents imbricados en pacientes con infarto con supradesnivel del ST. El rol de los stents medicados

Marcelo Potthoff¹, Gonzalo Martínez¹, Martín Valdebenito³, Luis Villarroel², Manuel Méndez¹, Alberto Fuensalida¹, Luis Quiñiñir⁴, Alejandro Martínez¹.

1. División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Departamento de Cardiología, Cardiología intervencional, Hospital Doctor Sótero del Río.
4. Departamento de Cardiología, Electrofisiología, Hospital Hernán Henríquez Aravena.

Investigación realizada en dependencias del Hospital Clínico, Centro de terapia endovascular, Pontificia Universidad Católica de Chile y Hospital Dr Sótero del Río.

Recibido el 11 de diciembre 2017 / Aceptado el 27 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 194 -199

Introducción: El implante de dos stents imbricados (SIMB) es una práctica frecuente en el laboratorio de hemodinamia. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que en pacientes con infarto con supradesnivel del segmento ST (IAMc/SDST) esta técnica puede asociarse a mejores resultados cuando se utilizan exclusivamente stents medicados.

Objetivo: Evaluar en una cohorte de pacientes chilenos las causas, características clínicas y sobrevida a 2 años de los pacientes con IAMc/SDST que son tratados con SIMB, en función del tipo de dispositivo y combinación utilizada; metálico/metálico (BMS/BMS), metálico/medicado (BMS/DES), medicado/medicado (DES/DES).

Método: Se realizó un estudio prospectivo, caso incidente, entre enero del año 2012 y mayo del año 2016 en nuestro laboratorio de hemodinamia. Se recolectó la información clínica, angiográfica y sobrevida a 2 años de los pacientes ingresados por IAMc/SDST que fueron tratados con SIMB. Para el análisis estadístico se utilizó chi-cuadrado, regresión logística y análisis multivariado en programa SPSS, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados: De 2403 pacientes evaluados, el 13% ($n=312$) recibió tratamiento con SIMB. La edad promedio fue de $68 \pm 6,6$ años y el 71% correspondió a hombres. La presencia de DMII fue de 37%, HTA 65%, tabaquismo 41%, dislipidemia 29% y cardiopatía coronaria previa 18%. Se observó que la fracción de eyección

promedio fue de $45 \pm 3,5\%$, medida por método de Simpson. Las causas para imbricar stents fueron la disección post implante de stent en 72%, desplazamiento de placa en 22,5% y extensión de placa más allá de la longitud del stent en un 5,5%. El 38% fue tratado con 2 stents BMS, el 26% con stents BMS/DES y el 36% con DES/DES. El diámetro y largo promedio de SIMB fue de $2,8 \pm 2,6$ mm y $41,3 \pm 6,4$ mm, respectivamente. Se observó una mortalidad a 2 años de 11% en el grupo BMS/BMS, 8% BMS/DES y 6% DES/DES ($p < 0,01$) y la necesidad de revascularización fue 8%, 5,2% y 2% respectivamente ($p=0,02$). El usar la combinación BMS/BMS se asoció a una mayor mortalidad a 2 años en análisis de regresión logística univariado (OR 5,2, IC 95% 2,0-17,9, $p < 0,01$) y multivariado (ajustado por variables clínicas, número de vasos enfermos y presentación clínica) [OR 5,5, IC 95% 1,9-21,0, $p < 0,01$]. Excluyendo a los pacientes con mortalidad temprana, como marcador de severidad de presentación clínica, la mortalidad a 2 años en el grupo BMS/BMS tuvo un OR de 5,9, 95% CI 2,1- 19,5 ($p < 0,01$). No se observó diferencia en la mortalidad de pacientes tratados con 2 SIMB DES/DES y los tratados con 1 stent DES.

Conclusión: El implantar stents imbricados en pacientes con IAMc/SDST es una práctica común en el laboratorio de hemodinamia. Nuestros resultados sugieren que los resultados a mediano plazo son significativamente mejores cuando al menos uno de los stents utilizados es medicado, lo cual es concordante con reportes recientes.

Correspondencia:
Dr. Marcelo Potthoff
marcelo.potthoff@gmail.com



Midterm results of overlapping stents implantation in patients with ST elevation Myocardial Infarction

Background: Coronary angioplasty using two overlapping (OL) stents is a frequent practice at the cath laboratory, however the impact this strategy has on patient prognosis and the preferred stent type are largely unknown.

Aim: To evaluate 2-year outcomes of STEMI patients who underwent treatment with OL stents and assess the impact of different types of stents combinations: (BMS/BMS), (BMS/DES), or (DES/DES).

Methods: Patients presenting with STEMI undergoing primary angioplasty with 2 OL stents between January 2012 to May 2016 were included. Baseline and procedural information was collected, clinically-driven new revascularizations were recorded, and 2-year survival status was confirmed from the national database registry. OL stents technique was defined as a segment with a double layer of stents of at least 1 mm and less than 5 mm long. Statistical analyses were performed with SPSS v21.0 (IBM, Armonk, NY, USA), at with $p < 0.05$ being considered significant.

Results: Of 2403 STEMI patients treated within this period, in 312 (13%) the OL was used. Mean age was 68 ± 6.6 years. 71% males. Type 2 diabetes mellitus was present in 37%, arterial hypertension in 65%, smoking in 41%, dyslipidemia in 29% and previously treated coronary heart disease (either CABG or PCI) in 18% of patients. Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) as assessed by 2D Simpson method was $48 \pm 3.5\%$. Indications for overlapping stents were plaque extension in 72%, edge dissection after stent implantation in 22.5%, and plaque displacement

in 5.5%. One, 2 or 3 vessels disease was present in 23%, 34% and 43%, respectively. Thirty-eight percent of patients were treated with 2 BMS stents, 26% with BMS/DES stents and 36% with two DES stents. The mean stent diameter and length were 2.8 ± 2.6 mm and 41.3 ± 6.4 mm, respectively, with no difference between the 3 groups. Post procedure target vessel revascularization was 8% for BMS/BMS, 5.2% for BMS/DES and 2% for DES/DES groups ($p=0.02$). Two-year cardiovascular mortality was 11% for the BMS/BMS group, 8% for the BMS/DES group and 6% for the DES/DES ($p < 0.01$). BMS/BMS combination was associated with a greater cardiovascular 2-year mortality in both univariate (OR 5.2, 95% CI 2.0-17.9, $p < 0.01$) and multivariate analyses ([OR 5.5, 95% CI 1.9-21.0, $p < 0.01$]). After excluding early mortality cases during the first week (due to their overall severity at presentation), 2-year cardiovascular mortality in the BMS/BMS group had an adjusted OR of 5.9, 95% CI 2.1-19.5 ($p < 0.01$). There were no differences between the treatment with 2 OL DES stents and the treatment with BMS/DES.

Conclusion: Overlapping stent technique is a common practice in our cath lab, mainly driven by an initial unfavorable result with the first stent. The reported findings suggest that mid-term results are better when at least one of the imbricated stents is DES. These results are in agreement with recent reports on the subject.

Keywords: coronary artery angioplasty, ST elevation myocardial infarction, overlapping stents.



Introducción:

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en países desarrollados y en vías de desarrollo¹. Esto determina que en nuestro país la tasa de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) sea de al menos 8.000 procedimientos al año². De estas ICP, el 30% corresponde a pacientes que se presentan con infarto con supradesnivel de ST (IAMc/SDST)³, el grupo que concentra la mayor mortalidad y morbilidad luego de un evento coronario y que, por lo tanto, para obtener resultados favorables requiere la recanalización de la obstrucción coronaria de forma expedita, en un centro especializado y por personal capacitado⁴. Durante un IAMc/SDST existen distintos grados de compromiso hemodinámico y alteraciones fisiopatológicas que dificultan la correcta interpretación de la anatomía coronaria. Se produce un estado inflamatorio sistémico, activación plaquetaria, de leucotrienos e interleukinas que determinan disfunción endotelial con distintos grados de espasmo coronario, dificultad en la visualización adecuada de la extensión de la placa aterosclerótica y del tamaño/diámetro del vaso a intervenir⁷. Dado lo anterior, en un número importante de los casos de ICP se requiere de la utilización de más de un stent coronario, teniendo que imbricar por al menos 1 mm un segundo stent – localizándolo en continuidad con el anterior - para un correcto tratamiento de la lesión coronaria y la restauración adecuada del flujo⁸. Esto se conoce como stents imbricados (SIMB)

Las causas más comunes de SIMB son i) disección del borde proximal o distal del stent posterior al implante de un primer dispositivo; ii) desplazamiento de placa más allá de los bordes del stent luego del primer implante; y iii) extensión de la placa, que no logra ser cubierta en su totalidad⁹.

Sin embargo, si bien es una técnica ampliamente utilizada, el impacto clínico que tienen los SIMB se desconoce, en particular en el contexto de IAMc/SDST. Por esto, en el este estudio se planteó como objetivo evaluar en una cohorte de pacientes chilenos las causas, características clínicas y sobrevida a 2 años de los pacientes con IAMc/SDST que son tratados con SIMB, en función del tipo de stents utilizados.

Métodos:

Se incluyeron todos los pacientes que presentaron un IAMc/SDST y que fueron sometidos a ICP primaria durante el período comprendido entre enero del año 2012 y mayo del año 2016. Se recolectó la información clínica a través del sistema de ficha electrónica, información de la ICP primaria a través de los informes del procedimiento y

angiográfica mediante análisis de los estudios realizados. Se obtuvo el estado vital de los enfermos a 2 años y la causa de muerte mediante consulta al registro civil.

Se consideró SIMB como el implante de 2 stents con una zona de solapamiento de al menos 1 mm. Se consideró disección de los bordes del stent coronario como una división o una rotura en la pared de la arteria que comprime o compromete su lumen, reduciendo el flujo sanguíneo¹⁰ y se definió desplazamiento de placa como movimiento o aumento de volumen de placa donde previamente no se observa enfermedad en la arteria coronaria¹¹. Se excluyó a aquellos pacientes que sólo recibieron ICP con balón como, por ejemplo, puente a cirugía cardiaca de urgencia. Los pacientes fueron agrupados en tres categorías, de acuerdo con el tipo de stents utilizados: metálico/metálico (BMS/BMS), metálico/medicado (BMS/DES), medicado/medicado (DES/DES). Los datos son presentados como promedios \pm desviación estándar (DE) o porcentaje, según corresponda. Se utilizó chi-cuadrado para evaluar variables categóricas y T de Student para variables continuas. Se obtuvieron odds ratio mediante regresión logística y análisis multivariado. Se consideró significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS v21 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados:

Se incluyeron 2.403 pacientes con IAMc/SDST sometidos a ICP primaria. De ellos, el 13% (n=312) recibió tratamiento con SIMB (Tabla 1). La edad promedio fue de $68 \pm 6,6$ años y el 71% de los pacientes correspondió a hombres. La presencia de diabetes mellitus fue de 37%, hipertensión arterial 65%, tabaquismo 41%, dislipidemia 29% y cardiopatía coronaria previa en un 18% (incluyendo ICP y/o cirugía de revascularización miocárdica) (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los 3 grupos de pacientes evaluados:

	BMS/BMS	BMS/DES	DES/DES	Valor p
Edad	66 \pm 5	64 \pm 3	67 \pm 2	0.6
Sexo M	67%	69%	71%	0.8
HTA	58%	66%	63%	0.67
DMII	38%	34%	35%	0.9
DLP	33%	36%	36%	0.7
TBQ	43%	46%	41%	0.6
Enf 1 Vaso	25%	29%	28%	0.8
Enf 2 vasos	35%	33%	31%	0.7
Enf 3 vasos	40%	38%	41%	0.6



Tabla 2. Motivo para imbricar stents:

Lesión extensa	72%
Diseción de bordes	22,5%
Desplazamiento de placa	5,5%

Enfermedad coronaria significativa (estenosis angiográfica $\geq 50\%$) de 1, 2 y 3 vasos se presentaron en 23%, 34% y 43% de los pacientes, respectivamente, y la fracción de eyección promedio fue de $45 \pm 3,5\%$, medida en 2D por método de Simpson.

Se observó que el 38% de los casos fue tratado con 2 stents metálicos imbricados (BMS/BMS), el 26% con 1 stent metálico y 1 liberador de drogas (BMS/DES) y el 36% con 2 stents liberadores de drogas DES/DES. El diámetro y largo promedio de SIMB fue de $2,8 \pm 2,6$ mm y $41,3 \pm 6,4$ mm, respectivamente. No se observó diferencias significativas respecto a los factores de riesgo clínicos y angiográficos en los 3 grupos de tipo de stents analizados. Las causas para imbricar stents fueron: disección post implante de stent en 72% de los casos, desplazamiento de placa en 22,5% y extensión de placa más allá de la longitud del stent en un 5,5%.

Con respecto a los resultados a 2 años se identificó una mortalidad de 11% en el grupo tratado con SIMB BMS/BMS, de 8% en el grupo BMS/DES y de 6% en el grupo DES/DES ($p < 0,01$) y la necesidad de revascularización, en el mismo periodo, fue de 8%, 5,2% y 2% respectivamente

Figura 1. Mortalidad a 2 años en los 3 grupos estudiados. Análisis univariado:

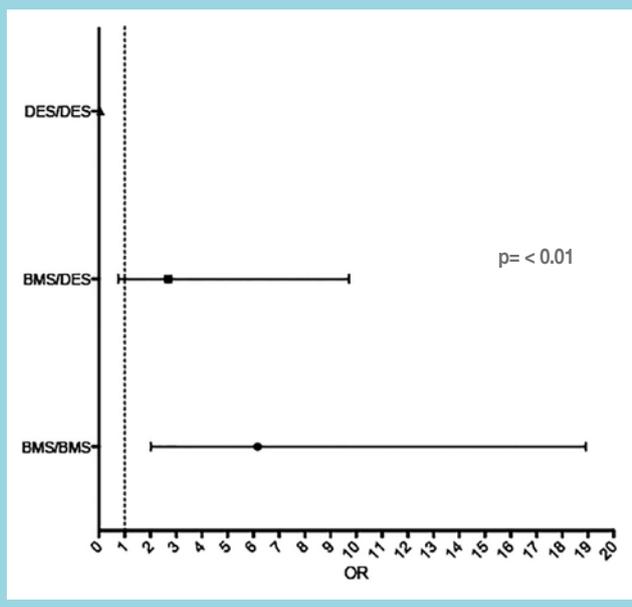
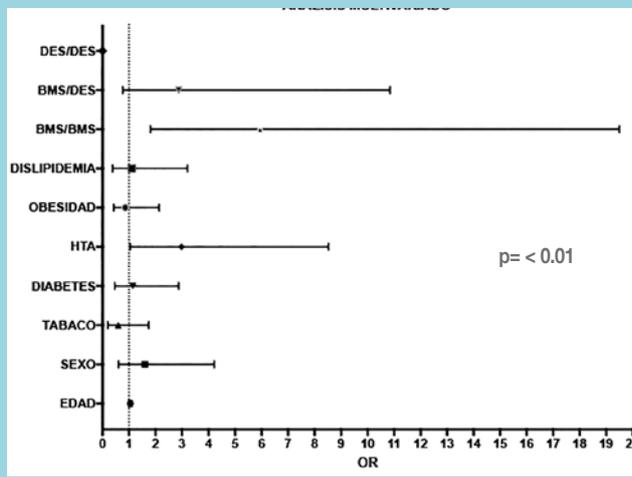


Figura 2. Mortalidad a 2 años y su Odds ratio en los diferentes grupos. Análisis multivariado incluyendo variables clínicas



($p=0,02$) (Tabla 3). El usar la combinación de SIMB BMS/BMS se asoció a mayor mortalidad a 2 años en análisis de regresión logística univariado (OR 5,2, IC 95% 2,0-17,9, $p < 0,01$) (Figura 1) como también en análisis de regresión logística multivariado (ajustado por variables clínicas, número de vasos enfermos y presentación clínica) (OR 5,5, IC 95% 1,9-21,0, $p < 0,01$) (Figura 2). Luego, realizamos un análisis de sensibilidad en el cual se excluyeron aquellos pacientes con mortalidad intrahospitalaria, como una forma de excluir a los enfermos que ingresaron más graves y en los cuales su pronóstico estaría más bien determinado por su presentación inicial. En este análisis, la mortalidad a 2 años mantiene su significancia en el grupo BMS/BMS con un OR de 5,9, 95% CI 2,1- 19,5 ($p < 0,01$).

Se debe destacar que al evaluar y comparar a los pacientes tratados con 1 stent DES versus 2 Stent DES imbricados, no se observó diferencia significativa en cuanto a mortalidad a los 2 años de evaluación ($p=0,08$).

Discusión:

El principal hallazgo de nuestro estudio es que los pacientes con IAMc/SDST que recibieron 2 stents metálicos

Tabla 3. Mortalidad y porcentaje de revascularización a 2 años:

	Mortalidad	Revascularización
BMS/BMS	11%	8%
BMS/DES	8%	5,2%
DES/DES	6%	2%
VALOR P	0.01	0.02



imbricados presentaron mayor mortalidad y necesidad de reintervención en el seguimiento a 2 años. Estos resultados contrastan con los primeros reportes del uso de esta técnica con DES de primera generación (Cypher y Taxus), en los cuales se observó un aumento de la morbilidad, trombosis de stent y reinfarto con SIMB^{8,12,13}. Por el contrario, estudios recientes con DES de última generación y liberadores de everolimus muestran al solapamiento de stents como un procedimiento seguro y eficaz. Esto está reafirmado por los hallazgos recientes del estudio EXAMINATION¹⁴, donde no se observó diferencia significativa en mortalidad, revascularización y trombosis de stent, cuando se utiliza 2 SIMB DES v/s 1 stent medicado para la resolución de lesiones durante un IAMc/SDST.

En nuestro medio el uso de BMS aún es alto, principalmente por restricciones económicas en el servicio público, de modo que los resultados aquí expuestos adquieren relevancia. Nuestros hallazgos sugieren que en casos en los cuales se decide imbricar stents, al menos uno debiera ser liberador de drogas. Del punto de vista práctico, pareciera ser una estrategia razonable que en casos en que se ha realizado una ICP primaria con un stent metálico y el operador decide que necesita posicionar un nuevo stent imbricado al anterior, este dispositivo debiera ser medicado, lo cual puede traducirse en mejores resultados a mediano plazo para el enfermo.

Es esperable que el uso de stents metálicos imbricados en un contexto donde frecuentemente se pueden sub-dimensionar los dispositivos como IAMc/SDST, con extensiones largas y diámetros pequeños, lleven a una mayor tasa de revascularización, como la aquí presentada. Sin embargo, es más difícil explicar cómo el uso de SIMB metálicos se traduce en una mayor mortalidad. En ensayos clínicos, el uso de BMS no parece asociarse a mayor mortalidad¹⁵. Es posible teorizar que, en la práctica clínica real en nuestro sistema de salud, la identificación de restenosis sea tardía

y determine que los pacientes se presenten con eventos agudos y en caso de presentar dichos eventos, la respuesta del sistema sea más lenta, de modo que esto se traduzca en un compromiso de la sobrevivencia de los enfermos, diferente a lo que ocurre en los ensayos clínicos, altamente vigilados. Del mismo modo, es también posible que una menor intensidad de las medidas de prevención secundaria determine una progresión mayor y más rápida de la restenosis, favoreciendo eventos clínicos deletéreos. Sin embargo, los resultados aquí expuestos requieren más clarificación mediante nuevos estudios con diseños prospectivos.

Es importante destacar que en estudios publicados previamente no se describe y analiza de forma adecuada las características clínicas, angiográficas y el diámetro/largo promedio de los stents utilizados, lo que dificulta el correcto análisis de los datos presentados. En nuestro trabajo no observamos diferencias significativas con respecto a las características clínicas, angiográficas y de stents utilizados en los distintos grupos de SIMB analizados, con un diámetro/largo promedio de $2,8 \pm 2,6$ mm y largo $46 \pm 6,4$ mm. El presente estudio presenta una serie de limitaciones. En primer término, se realizó sólo en 2 centros de nuestro país, de modo que no representa la realidad nacional. Segundo, el número de pacientes aún es insuficiente para obtener conclusiones robustas. Tercero, es necesario realizar un estudio prospectivo, aleatorizando las distintas estrategias de combinaciones de stents para confirmar estos resultados exploratorios. Finalmente, queda pendiente establecer los mecanismos que pueden explicar nuestros hallazgos.

Conclusión:

El implantar stents imbricados en pacientes con IAMc/SDST es una práctica común en el laboratorio de hemodinamia. Nuestro estudio sugiere que los resultados a mediano plazo son significativamente mejores cuando al menos uno de los stents utilizados es medicado.



Referencias

1. NAZZAL C, BARTOLUCCI J, LANAS F, PRIETO JC, CORBALÁN R, CUMSILLE F. Mortalidad por infarto agudo al miocardio en tres periodos del Registro GEMI : diferencias entre hombres y mujeres. *Rev Chil Cardiol* 2003; 72: 172.
2. CAMPOS P, NAZZAL C, PRIETO JC, SANHUEZA P, VENEGAS J. Cumplimiento de las guías clínicas en pacientes de alto riesgo del Registro GEMI. *Rev Chil Cardiol* 2006; 25: 13.
3. PRIETO JC, SANHUEZA C, MARTÍNEZ N, NAZZAL C, CORBALÁN R, CAVADA G, et al . Mortalidad intrahospitalaria en hombres y mujeres según terapias de reperfusión en infarto agudo del miocardio con supradesnivel del ST. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 143-50.
4. Objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/vigia15.pdf> .
5. VAN DE WERFF, BAX J, BETRIU A, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, CREA F, FALK V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
6. WIDIMSKY P, FAJADET J, DANCHIN N, WIJNS W. Stent 4 Life” targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention*. 2009;4:555-7.
7. ANTMAN, E.M., BRAUNWALD, E. Acute myocardial infarction. in: E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby (Eds.) *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania; 2001:1114–1231.
8. RABER L, JUNI P, LOFFEL L, WANDEL S, COOK S, WENAWESER P, et al. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1178-88.
9. O’SULLIVAN CJ, STEFANINI GG, RABER L, HEG D, TANIWAKI M, KALESAN B, et al. Impact of stent overlap on long-term clinical outcomes in patients treated with newer-generation drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2014;9:1076-84.
10. DASH D. Complications of coronary intervention: abrupt closure, dissection, perforation. *Heart Asia*. 2013;5(1):61-65. doi:10.1136/heartasia-2013-010304.
11. LEFÈVRE, T., LOUVARD, Y., MORICE, M.-C., DUMAS, P., LOUBEYRE, C., BENSLIMANE, A., et al. Stenting of bifurcation lesions: Classification, treatments, and results. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.*, 2000; 49: 274–283.
12. PAN M, DE LEZO JS, MEDINA A, ROMERO M, GONZALEZ S, SEGURA J. et al. Influence of stent treatment strategies in the long-term outcome of patients with long diffuse coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:293–300.
13. KIM YH, PARK SW, LEE CW, HONG MK, GWON HC, JANG Y. et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:181–187.
14. ORTEGA-PAZ L, BRUGALETTA S, GIACCHI G, ISHIDA K, CEQUIER A, IÑIGUEZ A, et al. Impact of stent overlapping on long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the 5-year follow-up of the EXAMINATION trial. *EuroIntervention* 2017; Jaa-107 2017
15. SHAH A, FELDMAN DN. Outcome of the HORIZONS-AMI trial: bivalirudin enhances long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing angioplasty. *Vascular Health and Risk Management*. 2012;8:115-123.



Uso de terapia antiagregante dual luego de angioplastia coronaria. Duración, frecuencia de sangramientos y validación de scores de riesgo de hemorragia en una cohorte chilena.

Gonzalo Martínez, Marcela Adasme, Alberto Fuensalida, Jorge Mandiola, Maurice Cortés, Marcelo Potthoff,
Manuel Méndez, Alejandro Martínez.

División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 14 de diciembre 2017 / Aceptado el 27 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 200 - 208

Introducción: La terapia antiagregante dual (TAD) con aspirina más clopidogrel o ticagrelor es fundamental para prevenir trombosis de stent y nuevos eventos cardiovasculares (CV) en pacientes sometidos a angioplastia coronaria (AC). Sin embargo, TAD se asocia a un riesgo aumentado de hemorragias, en particular cuando su uso se prolonga. Recientemente se han creado puntajes (DAPT, PRECISE-DAPT) que buscan estimar el riesgo de sangrado en pacientes con TAD por tiempo prolongado, los que quisimos evaluar en nuestra población.

Métodos: Se utilizó la base de datos prospectiva de Prevención Cardiovascular del Hospital Clínico U. Católica, seleccionando pacientes sometidos a AC el año 2015. Se realizó una encuesta telefónica estandarizada para identificar episodios de sangrado definidos según clasificación ISTH, tiempo de uso de TAD y nuevos eventos CV. Se calcularon los puntajes DAPT y PRECISE-DAPT. Se usó pruebas de t de Student, test exacto de Fisher y curva ROC, según correspondiese, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 227 pacientes (edad $64,2 \pm 12,3$ años, 22,5% mujeres), de los cuales el 69,6% eran hipertensos, 28,6% diabéticos, 26,9% fumadores y 5,3% insuficientes renales crónicos. En el 63% de los pacientes la AC fue por síndrome coronario agudo, se implantaron $1,4 \pm 0,7$ stents/paciente y el 37% de los pacientes recibió sólo stents metálicos. Al momento de la encuesta, el seguimiento fue de 26 ± 3 meses. Se registró

un tiempo promedio de duración de TAD de $12,6 \pm 7,4$ meses, con 99,1% de los pacientes recibiendo aspirina, 93,4% clopidogrel, 6,6% ticagrelor y 9,3% anticoagulantes orales. Hubo 35 (15,4%) nuevos eventos CV (revascularización 14, infarto 12, accidente cerebrovascular 2 y muerte 7) y 31 (13,6%) episodios de sangrados (criterio ISTH). De acuerdo con el criterio TIMI de sangrado se registraron 5 (2,2%) episodios graves, 9 (3,9%) leves y 17 (7,4%) menores. En 10 (4,4%) pacientes se modificó la TAD debido al sangrado. PRECISE-DAPT se asoció de manera significativa a los episodios de sangrado ($p < 0,01$); tener un puntaje de alto riesgo (> 25) aumentó más de 3 veces el riesgo de sangrado (OR 3,1 IC 1,4-7,1, $p < 0,01$) y una curva ROC estableció que en la población estudiada el mejor punto de corte fue de 18 puntos (C-statistic 0,69) (Figuras 1A y B). El uso de TACO aumentó el riesgo (OR 3,4 IC 1,2-9,5, $p = 0,02$). Si bien miden distintos parámetros, los puntajes de riesgo DAPT y PRECISE-DAPT se correlacionaron significativamente en nuestra cohorte ($p < 0,01$).

Conclusiones: En esta cohorte de la vida real se demuestra que la ocurrencia de sangramientos es un evento frecuente en pacientes con TAD, similar a la tasa de nuevos eventos CV, y por tanto debe ser un factor relevante a considerar al momento de la AC y la selección de la TAD. El puntaje PRECISE-DAPT es una herramienta útil para predecir sangrados, aunque nuestros resultados sugieren que en población chilena los valores de corte pueden ser algo menores que lo previamente publicado.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez, MPhil.
División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
gjmartin@uc.cl, gmartinezr@med.puc.cl



Dual anti platelet therapy post PTCA: Duration, Bleeding risk and validation of Scores for predicting risk of bleeding in a Chilean population

Background: Dual antiplatelet therapy (DAT) with aspirin plus clopidogrel or ticagrelor is essential for the prevention of stent thrombosis and new cardiovascular events in patients undergoing PCI. However, DAT is associated with an increased risk of bleeding, more so when it is used for prolonged time periods. Scores (DAPT, PRECISE-DAPT) developed to predict bleeding risk were evaluated in this study.

Method: The prospective Cardiovascular Prevention database at Catholic University Hospital was used to select patients who underwent PCI followed by DAT during 2015. By phone contact information on bleeding episodes - according to the ISTH classification -, new cardiovascular events and DAT duration were collected. DAPT and PRECISE-DAPT scores were calculated. Student's t test, Fisher exact test and ROC analysis were used. Significance was established at $p < 0.05$.

Results: 277 patients were included (age 64.2 ± 12.3 y-o, 22.5% women). Hypertension was present in 66.9%, diabetes in 28.6%, smoking habit in 26.9% and renal failure in 5.3%. The indication for PCI was acute coronary syndrome in 63%, 1.4 ± 0.7 stents per patient were implanted and 37% of patients received bare metal stents exclusively. Follow-up extended

for 26 ± 3 months. DAT was active for 12.6 ± 7.4 months and 9.3% of patients received oral anticoagulant therapy. There were 35 (15.4%) new cardiovascular events (14 revascularizations, 12 myocardial infarctions, 2 CVA and 7 deaths). Conversely, there were 31 (13.6%) bleeding episodes. According to the TIMI classification, bleeding episodes were severe in 2.2%, mild in 3.9% and minor in 7.4%. In 4% of patients DAT was modified due to bleeding. PRECISE-DAPT score was significantly associated to bleeding episodes ($p < 0.01$). A high score (> 25) was associated with a 3-fold risk of bleeding (OR 3.1, CI 1.4-7.1 ($p < 0.01$)). Through ROC analysis the best PRECISE-DAPT cutting point in this cohort was 18 ($C=0.69$). The use of oral anticoagulation increased bleeding risk (OR 3.4 CI 1.2 - 9.5, $p=0.02$). DAPT and PRECISE-DAPT were significantly correlated ($p < 0.01$).

Conclusion: Bleeding is a frequent complication of DAT, similar to the risk of new cardiovascular events. PRECISE-DAPT score is useful to estimate the risk of bleeding, although this study suggests that in the studied population the cutting point may be somewhat lower than previously published.

Keywords: Anti platelet therapy, clopidogrel, bleeding, DAPT, PRECISE-DAPT.



Introducción:

La terapia antiagregante dual (TAD) con aspirina y un inhibidor de P2Y₁₂ reduce las recurrencias isquémicas en pacientes con enfermedad coronaria tratados con stents¹. Sin embargo, este beneficio es limitado por un mayor riesgo de sangrado producido por estas drogas, el cual está directamente relacionado con el tiempo de duración de la TAD. Esto es importante, dado que tanto los eventos isquémicos como los sangrados pueden afectar negativamente el pronóstico de los pacientes². Los resultados de estudios recientes aportan datos conflictivos. Por un lado, acortar la duración de TAD a 3 o 6 meses reduce de manera significativa el riesgo de sangrado³. Por el otro lado, un tratamiento prolongado por más de 12 meses reduce los eventos isquémicos, incluyendo los relacionados como los no relacionados al stent⁴.

Por esto, las guías internacionales sugieren evaluar el riesgo de sangrado de cada paciente individual para definir el tiempo óptimo de duración de la TAD en el cual se combinen la protección de eventos isquémicos y la disminución del riesgo de sangrado⁵. Actualmente existen 2 puntajes de riesgo validados que han demostrado predecir el riesgo de sangrado y/o eventos isquémicos en pacientes con TAD. El DAPT (dual-antiplatelet therapy score) provee una escala entre -2 a 10 que incluye una serie de variables relacionadas con el riesgo de eventos (Tabla 1)⁶. Menores puntajes se asocian con mayor riesgo de sangrado y menos beneficio en reducir eventos isquémicos con el tratamiento, mientras que puntajes altos se asocian a menor riesgo de sangrado y un mayor beneficio absoluto en prevención de eventos isquémicos. Cabe destacar, sin embargo, que el DAPT score fue diseñado para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes que ya han recibido TAD por 1 año sin inconvenientes. Más recientemente, un nuevo puntaje llamado PRECISE-DAPT ha sido propuesto y validado⁷. Este puntaje incluye 5 variables (Tabla 1) cuya integración en un normograma permite discriminar entre pacientes con riesgo bajo (puntaje <25), riesgo moderado (21-25) y riesgo alto (>25) de sangrado con el uso de TAD. A diferencia de DAPT score, este nuevo sistema de puntaje permite discriminar el riesgo de sangrado de cada paciente al momento de iniciar la TAD, de modo que puede ser considerado desde un inicio en la evaluación clínica de los pacientes.

Estos puntajes de riesgo han sido validados en poblaciones incluidas en grandes ensayos clínicos aleatorizados de TAD, los cuales en general tienen escasa representación de pacientes latinoamericanos y de Chile en particular⁸. Adicionalmente, en nuestro conocimiento no con-

Tabla 1. Variables incluidas en los puntajes de riesgo de sangrado en pacientes con terapia antiagregante dual

DAPT Score	PRECISE-DAPT
Edad	Edad
Tabaquismo	Sangrado previo
Diabetes mellitus	Recuento de glóbulos blancos
Hipertensión arterial	Hemoglobina
Enfermedad vascular periférica	Clearance de creatinina
Infarto miocárdico como presentación clínica	
Angioplastia o infarto previo	
Stent liberador de paclitaxel	
Diámetro de stent < 3 mm	
Insuficiencia cardíaca o FEVI < 30%	
Angioplastia a puente venoso	

tamos con datos locales sobre la duración de TAD y la incidencia de eventos hemorrágicos en nuestra población de pacientes sometidos a angioplastia coronaria.

Con esto en consideración, los objetivos de este estudio fueron i) evaluar la duración de TAD en una cohorte de pacientes sometidos a angioplastia coronaria en un hospital universitario; ii) conocer la tasa de eventos hemorrágicos en estos pacientes; iii) evaluar el comportamiento de los puntajes de riesgo DAPT score y PRECISE-DAPT en esta cohorte.

Métodos:

Población estudiada

El programa de Prevención Cardiovascular del Hospital Clínico de la Universidad Católica recluta a todos los pacientes que han sido sometidos a una angioplastia coronaria en nuestro centro y que están dispuestos a participar en un seguimiento telefónico enfocado principalmente en hábitos de vida saludable y control de factores de riesgo, junto con recibir educación sobre su enfermedad. De este modo, contamos con una base de datos prospectiva de la mayoría de los pacientes intervenidos en nuestra institución que incluye sus características biodemográficas, diagnósticos de ingreso, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, resultados de exámenes al momento de su evento y el tratamiento recibido (incluyendo terapia farmacológica y las intervenciones realizadas).

Diseño del estudio

Para este estudio seleccionamos a los pacientes someti-



dos a angioplastia coronaria durante el año 2015 y que se encontraban incluidos en el programa de Prevención Cardiovascular, con el objetivo de evaluar los eventos isquémicos y hemorrágicos de estos pacientes durante un período de 2 años. Para obtener la información sobre eventos cardiovasculares y episodios hemorrágicos y el tipo y tiempo de duración de TAD se realizó una encuesta telefónica estandarizada a todos los pacientes. A la información obtenida se agregó la revisión de los datos de la ficha clínica electrónica de nuestra institución. En caso de discordancia en la información, se contactó nuevamente al paciente para solicitar clarificación sobre el punto en particular.

Definición de eventos

Los eventos de sangrado fueron definidos según la clasificación de la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis)⁹ y del grupo de estudios TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)¹⁰, considerando aquellos que ocurrieron al menos 7 días posterior a la intervención. Los eventos cardiovasculares fueron definidos como nueva revascularización (angioplastia o cirugía coronaria) no programada al momento de la angioplastia índice, síndrome coronario agudo (incluyendo angina inestable e infarto con o sin supradesnivel del ST), accidente cerebrovascular y muerte. Se calcularon los puntajes DAPT y PRECISE-DAPT para cada paciente y se correlacionaron con los eventos hemorrágicos.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como promedio +/- desviación estándar o medianas y variables categóricas como porcentaje. Diferencias en variables continuas fueron evaluadas mediante T de Student y ANOVA. Diferencias en proporciones fueron analizadas mediante test exacto de Fisher y se calculó odds ratio (OR) para establecer el riesgo de un evento en el tiempo estudiado. Se construyó una curva ROC para evaluar el mejor punto de corte para predicción de sangrados del puntaje PRECISE-DAPT en nuestra cohorte. Se consideró una $p < 0,05$ como significativa. Los análisis fueron realizados con el software SPSS versión 21.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, New York).

Resultados:

Características basales

Se incluyeron 227 pacientes que recibieron una angioplastia coronaria durante el año 2015. El promedio de

Tabla 2. Características basales (n=227)

Edad n (DE)	64,2 (12,3)
Mujeres %	22,5
Hipertensión arterial %	69,6
Diabetes mellitus %	28,6
Tabaquismo activo %	26,9
Dislipidemia %	42,3
Enfermedad vascular periférica %	6,2
Insuficiencia renal %	5,3
Insuficiencia cardiaca o FEVI <30% %	9,7
Infarto previo %	15,4
Síndrome coronario agudo %	63
Enfermedad coronaria estable %	37
DA como vaso culpable %	51,1
Número total de stents n (DE)	1,4 (0,7)
1 stent %	61,5
2 stents %	31,2
3 o más stents %	7,3
Sólo stents metálicos %	37
Al menos un stent liberador de drogas %	63
Medicamentos al alta	
Aspirina %	99,1
Clopidogrel %	93,4
Ticagrelor %	6,6
Anticoagulantes orales %	9,3
Tiempo de uso de TAD n (DE)	12,6 (7,4)

edad fue de 64,2 años, 22,5% correspondieron a mujeres, 69,6% eran hipertensos, 28,6% diabéticos, 26,9% fumadores y 5,3% insuficientes renales crónicos. El 63% de los pacientes presentó un síndrome coronario agudo, se implantaron 1,4±0,7 stents/paciente y en el 37% de los casos se implantaron sólo stents metálicos. Las características basales de la población estudiada se presentan en la Tabla 2.

Duración de DAP y eventos

El seguimiento promedio fue de 26±3 meses. Al momento del alta, el 99,1% de los pacientes se encontraba recibiendo aspirina, 93,4% clopidogrel, 6,6% ticagrelor y 9,3% anticoagulantes orales. Se registró un tiempo promedio de duración de TAD de 12,6±7,4 meses. No se encontraron diferencias en el tiempo de duración de TAD y múltiples factores que son considerados habitualmente predictores de eventos cardiovasculares o sangrados durante el seguimiento, tales como edad, infarto previo y uso de más de 1 stent (Tabla 3). Sin embargo, hubo una tendencia no significativa a un uso de TAD más prolongado en pacientes diabéticos y por tiempo más corto



Tabla 3. Tiempo de duración (en meses) de antiagregación dual de acuerdo con factores reconocidos que pueden modificar el riesgo de eventos

Característica	Presente	Ausente	p
Mujer	12,7 (7,5)	12,7 (7,4)	0,99
Edad > 70 años	12,9 (7,9)	12,5 (7,1)	0,72
Enfermedad coronaria estable	13,9 (8,5)	12 (6,7)	0,11
Diabetes	14,3 (8,1)	12,2 (7,0)	0,08
Insuficiencia renal	14,3 (9,8)	12,6 (7,2)	0,55
DA como vaso culpable	13,0 (7,0)	12,1 (7,6)	0,41
Infarto previo	13,2 (8,6)	12,7 (7,2)	0,74
Diámetro stent < 3mm	14,0 (8,4)	12,2 (6,9)	0,15
Sólo stents metálicos	11,2 (7,7)	13,3 (6,8)	0,06
Más de 1 stent	12,6 (6,8)	12,4 (7,5)	0,88

DA= arteria descendente anterior

en aquellos pacientes que sólo recibieron stents metálicos. Cabe destacar que la duración de la TAD no se vio modificada en relación con los puntajes DAPT score o PRECISE-DAPT (Figuras 1a y 1b).

Se registraron 35 (15,4%) nuevos eventos cardiovasculares (nueva revascularización 14, síndrome coronario agudo 12, accidente cerebrovascular 2 y muerte 7) y 31 (13,6%) episodios de sangrados de acuerdo con el criterio ISTH. Al utilizar el criterio TIMI de sangrado se registraron 5 (2,2%) episodios graves, 9 (3,9%) leves y 17 (7,4%) menores.

La duración de TAD fue mayor en aquellos pacientes

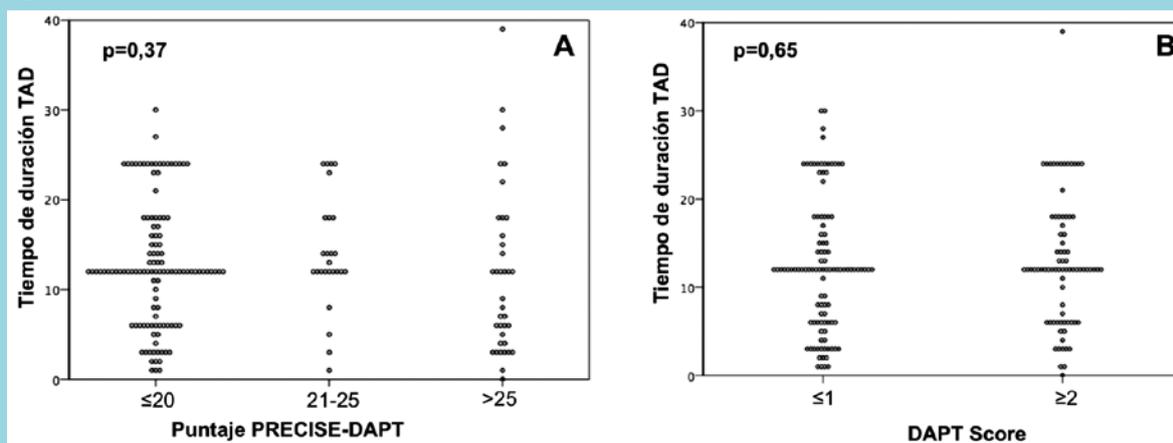
con un nuevo evento cardiovascular, aunque no alcanzó significancia estadística (16,3 [7,2] vs. 11,9 [7,2] meses, $p=0,09$). Por el contrario, los pacientes que presentaron sangrados utilizaron TAD por un tiempo similar a aquellos que no tuvieron hemorragias (12,8 [7,4] vs. 11,0 [7,2] meses, $p=0,24$). Diez (4,4%) pacientes refirieron que se les modificó la TAD debido al sangrado.

Predicción de hemorragias con puntajes de riesgo

En nuestra cohorte, la mediana del puntaje PRECISE-DAPT fue 16 y de DAPT score fue 1. El 21% de los pacientes tuvieron puntaje PRECISE-DAPT de alto riesgo (>25) y el 58,4% DAPT score menor o igual a 1. PRECISE-DAPT se asoció de manera significativa a los episodios de sangrado, con tasas de 10,5% en pacientes de bajo riesgo (puntaje <20), 18,5% en pacientes de riesgo moderado (puntaje 21-25) y 31,7% en aquellos de riesgo alto (>25) (Figura 2, $p<0,01$). De hecho, tener un puntaje de alto riesgo (>25) aumentó más de 3 veces el riesgo de sangrado (OR 3,1 IC 1,4-7,1, $p<0,01$). En los 5 pacientes que presentaron un episodio grave de sangrado de acuerdo con el criterio TIMI, el promedio del puntaje PRECISE-DAPT fue de 27. Como era esperable, el uso de TACO además de la TAD también aumentó el riesgo de sangrado (OR 3,4 IC 1,2-9,5, $p=0,02$).

Para evaluar el comportamiento de PRECISE-DAPT en nuestra cohorte elaboramos una curva ROC, la cual estableció que en la población estudiada el mejor punto de corte para predecir hemorragias fue de 18 puntos (C-statistic 0,69) (Figura 3). De esta forma, la tasa de sangrado

Figura 1.



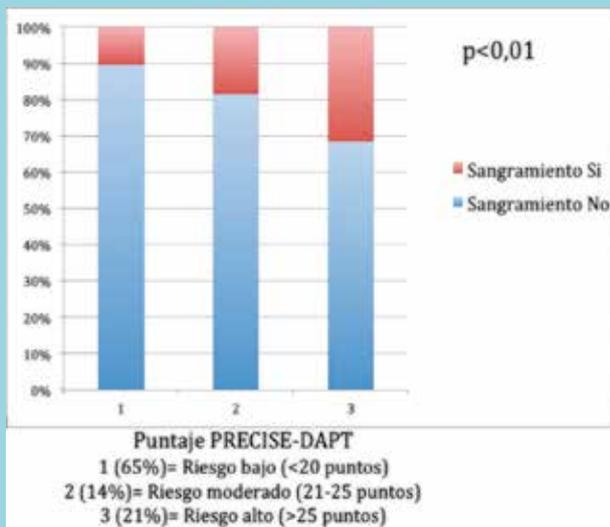
Tiempo de duración de terapia antiagregante dual de acuerdo a puntajes de riesgo PRECISE-DAPT y DAPT score.

Se observa que la duración de TAD no se modifica según el puntaje de riesgo de sangrado según PRECISE-DAPT (A) o DAPT score (B).

TAD= Terapia antiagregante dual



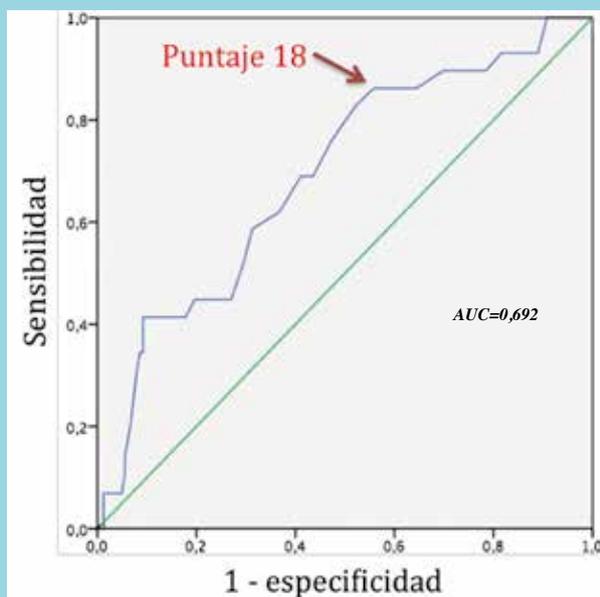
Figura 2.



Sangramientos según criterio ISTH de acuerdo al puntaje de riesgo de PRECISE-DAPT.

El puntaje PRECISE-DAPT predijo de manera significativa la presencia de sangrado en nuestra cohorte; 10,5% en pacientes de bajo riesgo (puntaje <20), 18,5% en pacientes de riesgo moderado (puntaje 21-25) y 31,7% en aquellos de riesgo alto (>25).

Figura 3.



AUC= área bajo la curva

Análisis de curva ROC para puntaje PRECISE-DAPT y sangrado según criterio ISTH.

El análisis mostró que el mejor punto de corte para predecir sangrado fue de 18 puntos en PRECISE-DAPT.

en los pacientes con PRECISE-DAPT de 18 o más puntos fue de 24,1%, comparado con 9,5% en aquellos con puntaje menor a 18 ($p < 0,01$).

Si bien miden distintos parámetros, los puntajes de riesgo DAPT y PRECISE-DAPT se correlacionaron significativamente en nuestra cohorte (correlación kappa $p < 0,01$). Luego, analizamos la capacidad de predecir hemorragias de ambos scores en conjunto. Utilizando los puntos de corte recomendados de 25 para PRECISE DAPT y de menor o igual a 1 para DAPT score encontramos que la tasa de sangrado fue de 32% para los pacientes que cumplían ambos criterios, en cambio fue de sólo 6% para aquellos que no cumplían ninguno de los dos (Figura 4a, $p < 0,01$, índice de correlación kappa 0,089). El repetir el mismo análisis, pero considerando el punto de corte de 18 que obtuvimos en nuestra cohorte para PRECISE-DAPT, encontramos que la tasa de sangrado para los pacientes que cumplían ambos criterios fue de 24,6%, mientras que para los que no cumplían ninguno de los dos fue de 3,6% (Figura 4b, $p < 0,01$). Esto se traduce en que pertenecer al grupo de bajo riesgo combinado (DAPT score > 2 y PRECISE-DAPT < 20) es un factor protector de sangrado con un OR de 0,13 (IC 0,03-0,58, $p < 0,01$). De forma interesante, utilizando el punto de corte de 18 el índice de correlación kappa fue $p = 0,04$, implicando una mejor concordancia entre ambos puntajes.

Discusión:

Los hallazgos más importantes del presente estudio son: i) en la población estudiada, el tiempo de duración de TAD no parece estar determinada por factores que habitualmente se considera que pueden afectar esta decisión, tales como infarto miocárdico como forma de presentación clínica, uso de más de 1 stents o stents de diámetro pequeño, insuficiencia renal, infarto previo, etc; ii) los puntajes DAPT score y PRECISE-DAPT tampoco se correlacionaron con la duración de la TAD, de modo que la decisión pareciera estar determinada por factores distintos; iii) las hemorragias son un evento frecuente con el uso de TAD, con tasas similares a la de nuevos eventos isquémicos; iv) PRECISE-DAPT parece predecir de forma adecuada la aparición de eventos hemorrágicos, aunque el punto de corte podría ser algo menor en nuestra población comparado con la cohorte internacional donde fue validado.

Durante los últimos años la TAD se ha hecho más compleja, en cuanto existen nuevas drogas disponibles, la duración de la terapia podría verse modificada por una serie de factores (entre los cuales está la presentación lí-



Figura 4.

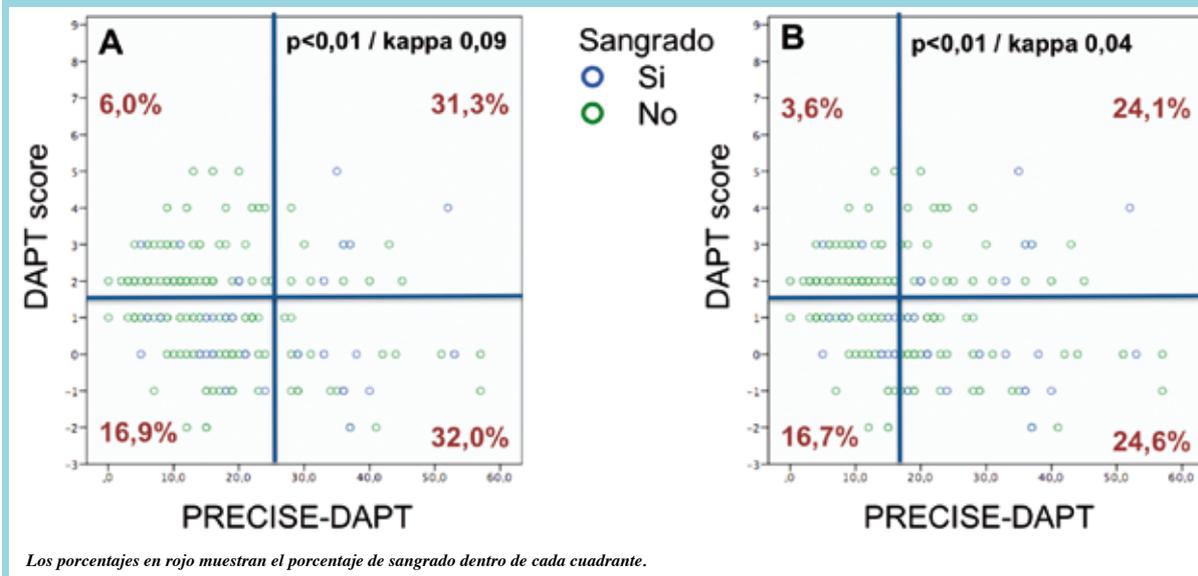


Gráfico de dispersión de puntajes PRECISE-DAPT y DAPT score de acuerdo con la presencia o no de sangrado.

En A se utiliza 25 como punto de corte para PRECISE-DAPT y en B se utiliza el punto de corte de 18 propuesto en nuestra cohorte. El riesgo de presentar un sangrado es muy bajo en aquellos con PRECISE-DAPT menor a 18 y DAPT score de 2 o más. Con el punto de corte de 18, ambos scores muestran una correlación significativa.

nica, tipo de stent y comorbilidades) y estudios recientes muestran que puede ser útil extender la terapia mucho más allá de lo habitualmente recomendado¹¹. Esto ha determinado que las guías clínicas recomienden la evaluación del riesgo individual de cada paciente al momento de decidir sobre el tipo y duración de DAP luego de una angioplastia coronaria⁵. En nuestra cohorte observamos que las decisiones sobre la duración de la TAD realizada por los cardiólogos de nuestro centro no se corresponden con factores reconocidos que pueden aumentar el riesgo de eventos isquémicos o hemorrágicos en el seguimiento. Tampoco pareciera que se utilizan los puntajes disponibles para decidir si se prolongará la terapia luego de 1 año. Esto está en línea con una encuesta que hemos realizado y, en la cual cardiólogos y médicos internistas a lo largo de todo el país mostraron una gran divergencia en sus conductas respecto al uso de TAD. Los hallazgos aquí presentados enfatizan la necesidad actual que tenemos de establecer protocolos de actuación locales, que sean compartidos con el gran volumen de médicos que están a cargo de controlar a estos pacientes tanto en el sistema público como privado de salud.

Los eventos hemorrágicos en pacientes con TAD son frecuentes y deben ser considerados al momento de planificar el tratamiento. En el estudio PEGASUS la tasa de sangrado mayor de acuerdo con criterio TIMI fue de

hasta 2,6%, con sangrados que llevaron a suspensión de la droga en hasta 7,8% de los pacientes¹¹. La incidencia de sangrados según ISTH que observamos (13,6%) es similar a la descrita en la rama de dabigatrán más clopidogrel en el estudio REDUAL¹². Del mismo modo, la tasa de 2,2% de sangrados mayores (TIMI) de nuestra cohorte es comparable a las obtenidas en las ramas de uso prolongado en estudios que evalúan la duración de TAD^{4, 13, 14}. Es importante considerar que esta es una cohorte de la vida real, donde se incluyeron pacientes con perfiles de riesgo que potencialmente hubieran sido descartados de estudios clínicos (insuficiencia renal, edad muy avanzada, sangramientos previos, entre otros) y en donde un 9,3% de los pacientes recibió además anticoagulantes orales, de tal manera que son esperables cifras altas o en el límite superior de lo reportado en ensayos clínicos. Nuestros resultados demuestran que usar los scores de riesgo para sangrado, en particular PRECISE-DAPT, parece ser una alternativa válida y útil en nuestra población. Si bien DAPT-score predijo sangrados en su estudio original⁴, posteriormente falló en predecirlos en su cohorte de validación⁶, de modo que decidimos centrar nuestro análisis principalmente en el recientemente desarrollado puntaje PRECISE-DAPT. Sin embargo, la integración de ambos puntajes puede ser una ayuda aún mayor al momento de decidir sobre esta terapia. Así, de nuestra



cohorte se obtiene que si un paciente tiene un puntaje bajo en PRECISE-DAPT y menor o igual a 1 en DAPT score su posibilidad de tener un sangramiento es muy baja (3,6%), de modo que, si su riesgo de eventos isquémicos lo amerita, pareciera razonable prolongar la terapia. De modo contrario, si tanto los puntajes DAPT score como PRECISE-DAPT sugieren un riesgo alto de sangramiento, nuestros resultados sugieren una posibilidad aproximada de 1 en 4 pacientes de tener algún sangrado, haciendo recomendable usar TAD el mínimo tiempo posible. Es importante destacar, sin embargo, que no todos los episodios hemorrágicos ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero sí son molestos y pueden determinar cambios en la TAD, que, a su vez, podría potencialmente llevar a eventos adversos. Un caso habitual de esto es aquellos pacientes que presentan, por ejemplo, hematuria mientras están con TAD, en los cuales muchas veces se le suspenden los antiagregantes plaquetarios, poniéndolos en riesgo de presentar un evento isquémico o trombosis del stent. De hecho, en el estudio ADAPT-DES el sangramiento luego de una angioplastia coronaria se asoció de manera significativa con mortalidad a 2 años (aumentándola en 5 veces), con un efecto mayor que el de presentar un infarto miocárdico¹⁵. En nuestro estudio el 4,4% de los pacientes refirió que se les cambió su TAD debido a sangrados.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones, dentro de las cuales cabe destacar la naturaleza retrospectiva de la identificación de las hemorragias y los eventos cardiovasculares por medio de una encuesta, lo cual puede ser una fuente de sesgo. También, el número de pacientes presentados nos permite acercarnos a algunas conclusiones, pero sería ideal confirmar estos resultados en una cohorte mayor de pacientes. Finalmente, este estudio buscó validar un puntaje internacional (PRECISE-DAPT) en una cohorte chilena y no crear un puntaje propio de sangrado. Por esto, no se realizaron regresiones multivariadas para identificar predictores. Para un estudio de esta naturaleza el tamaño muestral es insuficiente. En conclusión, nuestros resultados sugieren que en esta cohorte de la vida real de pacientes con TAD la ocurrencia de sangramientos es un evento frecuente. Por lo tanto, el riesgo de presentar hemorragia debe ser un factor relevante que considerar al momento de la angioplastia coronaria y la selección de la duración de la TAD. El puntaje PRECISE-DAPT es una herramienta útil para predecir sangrados en nuestra población, aunque nuestros resultados sugieren que valores de corte algo menores que lo previamente publicado pueden ser más apropiados para la realidad local. Finalmente, la combinación de ambos puntajes permite identificar un grupo con muy bajo riesgo de tener sangrado con TAD.



Referencias

1. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR, CHROLAVICIUS S, TONONI G, FOX KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
2. NAVARESE EP, ANDREOTTI F, SCHULZE V, KOLODZIEJCZAK M, BUFFON A, BROUWER M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2015;350:h1618.
3. GARGIULO G, WINDECKER S, DA COSTA BR, FERES F, HONG MK, GILARD M, et al. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Bmj*. 2016;355:i5483.
4. MAURI L, KEREIAKES DJ, YEH RW, DRISCOLL-SHEMPP P, CUTLIP DE, STEG PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2155-66.
5. LEVINE GN, BATES ER, BITTL JA, BRINDIS RG, FIHN SD, FLEISHER LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082-115.
6. YEH RW, SECEMSKY EA, KEREIAKES DJ, NORMAND SL, GERSHLICK AH, COHEN DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *Jama*. 2016;315(16):1735-49.
7. COSTA F, VAN KLAVEREN D, JAMES S, HEG D, RABER L, FERES F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34.
8. JEONG S, SOHN M, KIM JH, KO M, SEO HW, SONG YK, et al. Current globalization of drug interventional clinical trials: characteristics and associated factors, 2011-2013. *Trials*. 2017;18(1):288.
9. RODEGHIERO F, TOSETTO A, ABSHIRE T, ARNOLD DM, COLLIER B, JAMES P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(9):2063-5.
10. MEHRAN R, RAO SV, BHATT DL, GIBSON CM, CAIXETA A, EIKELBOOM J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
11. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M, STEG PG, STOREY RF, JENSEN EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1791-800.
12. CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J, LIP GYH, ELLIS SG, KIMURA T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(16):1513-24.
13. BAVISHI C, TRIVEDI V, SINGH M, KATZ E, MESSERLI FH, BANGALORE S. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with an Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of medicine*. 2017;130(11):1325 e1- e12.
14. COLLET JP, CUISSET T, RANGE G, CAYLA G, ELHADAD S, POUILLOT C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *The New England journal of medicine*. 2012;367(22):2100-9.
15. GENEREUX P, GIUSTINO G, WITZENBICHLER B, WEISZ G, STUCKEY TD, RINALDI MJ, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):1036-45.



La inhibición de Rho quinasa post infarto mejora el remodelado y la función ventricular: mecanismos involucrados a nivel preclínico

Claudia Mera, Iván Godoy, Renato Ramírez, Jackeline Moya, María Paz Ocaranza, Jorge E Jalil

Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares,
Laboratorio de Cardiología Molecular

Financiamiento a través de Grant para Investigador Joven, Sociedad Chilena de Cardiología; Grants Fondecyt 1085208 y 1121060 y Fondap 15130011.

Recibido el 12 de diciembre 2017 / Aceptado el 20 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 209 - 220

Objetivo: Determinar algunos mecanismos moleculares por los cuales la activación de ROCK cardíaca post infarto del miocardio (IAM) participa en el remodelado y en deterioro de la función sistólica.

Métodos: Determinación simultánea de niveles de proteínas blanco de ROCK cardíaca, de función sistólica in vivo del ventrículo izquierdo (VI) y de fibrosis e hipertrofia cardíaca en ratas con IAM en condiciones de inhibición de ROCK con fasudil.

Resultados: Siete días post IAM la masa ventricular relativa aumentó significativamente en un 30% en el grupo MI y se redujo con fasudil. La disfunción sistólica VI mejoró significativamente con fasudil mientras que la activación de ROCK cardíaca se redujo a niveles del grupo control. El inhibidor de ROCK

también redujo significativamente los niveles cardíacos elevados de las isoformas ROCK1 y ROCK2, de MHC- β y del colágeno miocárdico. En el grupo con IAM aumentaron significativamente los niveles de fosforilación de ERK 42 y ERK 44 (en 2 veces y en 63%, respectivamente), mientras que en el grupo IAM tratado con fasudil estos niveles fueron similares a los del grupo control. El IAM aumentó significativamente los niveles fosforilados del factor de transcripción GATA-4, que se normalizaron con el inhibidor de ROCK.

Conclusiones: La disfunción sistólica post IAM se asoció fuertemente con la activación del ROCK cardíaca y con la fosforilación de proteínas río abajo de ROCK que promueven remodelado cardíaco como β -MHC y la vía ERK / GATA-4.

Correspondencia:

Dr. Jorge E Jalil
Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares,
Lira 85 Piso 2, Santiago.
jjalil@med.puc.cl



Rho-kinase inhibition post myocardial infarction improves remodeling and systolic function: a preclinical study of intervening factors in a pre-clinical study

Objective: to determine some molecular mechanisms by which cardiac ROCK activation after myocardial infarction (MI) intervene in cardiac systolic function decline and remodeling.

Methods: simultaneous measurement of different cardiac ROCK target proteins levels, in vivo left ventricular (LV) systolic function, myocardial fibrosis, and hypertrophy in rats with MI under ROCK inhibition with fasudil were performed.

Results: seven days after MI the relative ventricular mass increased significantly by 30% in the MI group and was reduced with fasudil. LV systolic dysfunction improved significantly with fasudil whereas at the same time cardiac ROCK activation was reduced to sham levels. The ROCK inhibitor also reduced increased cardiac levels of both ROCK1 and ROCK2 isoforms, β -MHC levels and myocardial collagen volume

fraction decline. MI significantly increased phosphorylation levels of ERK 42 and ERK 44 by 2-fold and 63% respectively whereas in the fasudil-treated MI group these levels were similar to those in the sham group. MI significantly increased phosphorylated levels of the transcription factor GATA-4 which were normalized by the ROCK inhibitor.

Conclusion: LV systolic dysfunction after MI was strongly associated to cardiac ROCK activation and subsequent phosphorylation of ROCK target proteins that promote ventricular remodeling, such as β -MHC and the ERK/GATA-4 pathway. ROCK inhibition with fasudil significantly improved systolic function, diminished myocardial fibrosis, and normalized β -MHC and ERK/GATA-4 phosphorylation levels.

Keywords: Contractility, ERM, Fasudil, Heart failure, Rho kinase, Remodeling.



Introducción:

A nivel global el infarto del miocardio (IAM) es una de las causas principales de insuficiencia cardíaca (IC) y de mortalidad en la población. Las modificaciones cardíacas post IAM y el remodelado son mecanismos compensatorios que mantienen inicialmente la integridad del tejido y preservan la función ventricular. Cuando esta respuesta adaptativa temprana es progresiva y mantenida en el tiempo, el remodelado cardíaco resulta adverso y necesariamente lleva a disfunción ventricular y a IC¹⁻³. En la fase aguda post IAM, la liberación de mediadores inflamatorios activa vías de señalización intracelular en el miocardio. Estas vías incluyen respuestas neurohormonales que restablecen la presión arterial y el flujo sanguíneo, alteran la expresión de proteínas miocárdicas o modifican el nivel de fosforilación de proteínas y, de esta manera, su función⁴.

Una de las vías de señalización asociada al remodelado patológico y a la disfunción contráctil post IAM es la vía RhoA y su principal proteína blanco Rho quinasa (ROCK). RhoA se activa mediante agonistas de receptores acoplados a proteína G de la membrana celular, como Ang II y noradrenalina entre otros⁵. RhoA activada se transloca a la membrana celular, donde fosforila y por lo tanto activa a ROCK. ROCK activada media importantes funciones celulares como son la contracción muscular, organización del citoesqueleto, adhesión y motilidad, proliferación, diferenciación, apoptosis, supervivencia y expresión de genes implicados en remodelado⁶⁻¹². ROCK también interviene en la regulación positiva de varias moléculas proinflamatorias, trombogénicas y fibrogénicas, y regula negativamente el óxido nítrico sintasa endotelial. Además, la activación de ROCK promueve el estrés oxidativo vascular¹³.

Estudios preclínicos dan cuenta del rol de la activación de ROCK en procesos clave asociados con remodelado post IAM¹⁴⁻²². En ratones que sobre expresan Gaq, la delección del gen ROCK¹ previene la dilatación ventricular y la disfunción sistólica²³. En cardiomiocitos cultivados, la activación de ROCK up regula a Bax, lo que induce muerte mitocondrial y apoptosis de los cardiomiocitos²⁴. En ratones transgénicos que sobre expresan la subunidad 2 de la fosfatasa de miosina (blanco de ROCK), una mayor actividad de esta fosfatasa produce disfunción y dilatación VI²⁵.

Aún así, no está del todo claro si la disfunción sistólica post IAM se relaciona con la fosforilación de proteínas que son blanco de ROCK y que promueven remodelado ventricular y cual es el rol de la inhibición de ROCK es en

este contexto. El objetivo del presente estudio fue evaluar algunos mecanismos moleculares a través de los cuales la activación cardíaca de ROCK post IAM participa en el remodelado y en el deterioro de la función ventricular, determinando simultáneamente niveles de proteínas río abajo de ROCK, función sistólica VI in vivo además de niveles de fibrosis e hipertrofia miocárdica en ratas con inhibición farmacológica de ROCK. El trabajo presenta los hallazgos más significativos previamente publicados por nosotros²⁷.

Métodos:

El trabajo se realizó de acuerdo con la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (NIH No. 85-23, revisado en 1996) y fue aprobado previamente por el Comité de Ética y Bienestar Animal de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Modelo experimental de infarto del miocardio. Se obtuvieron ratas macho adultas Sprague-Dawley (peso 200 ± 10 g, de 9 semanas) que se mantuvieron bajo ciclos de luz/oscuridad de 12 horas a temperatura y humedad reguladas con acceso libre a comida y agua. El IAM se indujo por ligadura de la arteria descendente anterior izquierda (por toracotomía izquierda) bajo anestesia intraperitoneal (ip) con ketamina (50 mg / kg) y xilazina (10 mg / kg) y ventilación mecánica. En el grupo control, la cirugía se realizó de la misma manera, pero sin ligadura de la arteria coronaria. Las ratas infartadas se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: uno con y otro sin tratamiento oral con fasudil, inhibidor farmacológico de ROCK (100 mg/kg/día por gavage, 1 semana) iniciado un día después de la cirugía.

Función ventricular izquierda (ecocardiografía bidimensional). Una semana después de la ligadura coronaria, un ecocardiografista experimentado realizó ciegamente un ecocardiograma bajo sedación con ketamina y xilazina (equipo Sonos 5500 Philips y un transductor de 12 MHz. Se obtuvo una visión paraesternal del eje corto del ventrículo izquierdo (VI) y se determinaron: diámetro telesistólico (DS), diámetro telediastólico (DD), grosor de la pared anterior y posterior y fracción de acortamiento del VI. La fracción de eyección (FE) se cuantificó con la metodología descrita por de Simone et al²⁶.

Morfometría miocárdica. En el VI se determinó hipertrofia cardiomiocitaria y fibrosis miocárdica. Una semana post IAM, las ratas fueron eutanasiadas. Se extrajo cuidadosamente cada corazón, se lavó en solución salina, se



pesó, y fijó en formalina al 4% para inclusión en parafina. Los corazones fijados se cortaron transversalmente (5 μ m) y se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE).

Se analizaron las secciones transversales de los cardiomiocitos en la pared VI no infartada, bajo microscopio óptico (Nikon Eclipse E400) a 400X. Se midieron cien células de cada roedor en todo el miocardio y endocardio del VI. Se delimitó el perímetro de cada celda seleccionada para calcular el área de sección transversal usando el software NIS-Element BR 3.0.

Las imágenes para determinar la fracción de volumen de colágeno intersticial (CVF) fueron adquiridas en un microscopio óptico (Nikon Eclipse E400). De cada VI se examinaron 20 imágenes correspondientes al área infartada, al área cercana al infarto y al área lejos del infarto (zona en la sección transversal ubicada exactamente a 180° del centro de la cicatriz) con aumento de 200X. El colágeno se cuantificó mediante morfometría asistida por computadora utilizando el software MATLAB6.1.

Cuantificación de proteínas (Western Blot). Para el análisis de Western blot, se congelaron muestras de todo el VI en nitrógeno líquido y se mantuvieron a -80 ° C hasta su procesamiento. Las muestras de VI se homogeneizaron y se lisaron con tampón de lisis con bajas concentraciones de detergente suplementado con inhibidores

de proteasa e inhibidores de fosfatasa en hielo²⁷. Se cargaron cantidades iguales de proteína, se separaron en un gel SDS-PAGE al 10% y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. Después de bloquear con leche descremada (para proteínas no fosforiladas) o BSA 5% (para proteínas fosforiladas) durante 1 hora a temperatura ambiente, las transferencias se incubaron durante la noche a 4 ° C con los siguientes anticuerpos: anti subunidad blanco de la fosfatasa de la miosina-1 (MYPT-1, ratón monoclonal, 1/1000 BD Biosciences); anti p-MYPT-1 (Phospho-MYPT1-Thr 853 Conejo policlonal, 1/700, Cyclex Co), anti Ezrina-radixina-moesina (ERM, Total-ERM, conejo policlonal, 1/700, Cell Signaling); anti p-ERM (Phospho-ERM, Ezrin Thr567, Radixin Thr564, Moesin Thr558, Conejo policlonal, 1/700, Cell Signaling); anti β -MHC (cadena pesada de miosina, monoclonal de ratón, 1/1000, Novocastra TM); anti α -SKA (ratón monoclonal, 1/2500, US Biological Life Sciences); anti p-Smad3 (Phospho-Smad S423 / 425, monoclonal de conejo, 1/1000, Cell Signaling); anti Smad3 (Total-Smad, conejo monoclonal, 1/1000, Cell Signaling); anti ROCK-1 (ratón monoclonal, 1/1000, BD BioScience); anti ROCK-2 (monoclonal de ratón, 1/1000, BD BioScience); anti ERK1/2 (Total-ERK, conejo policlonal, 1/1000, Cell Signaling); anti p-ERK1 / 2 (Phospho-ERK 44/42 Thr202 / Tyr204, 1/1000, Cell Signaling); anti GATA-

Tabla 1. Función ventricular y masa cardíaca en los grupos experimentales

	Control (Sham)	IAM	IAM+ Fasudil
N	5	7	7
Parámetros Ecocardiográficos			
Area infartada (%)	29,4	26,8
Grosor de pared anterior VI (mm)	1,46 \pm 0,02	0,87 \pm 0,02 #	0,83 \pm 0,04 #
Dimensión sistólica VI (mm)	4,9 \pm 0,2	7,8 \pm 0,2 #	7,2 \pm 0,2 # @
Dimensión diastólica VI (mm)	7,1 \pm 0,2	8,7 \pm 0,2 #	8,5 \pm 0,3 #
Fracción de acortamiento VI (%)	28,7 \pm 1,7	10,1 \pm 0,7 #	15,3 \pm 1,2 # @
Fracción de eyección VI (%)	51,3 \pm 3,0	19,7 \pm 1,7 #	30,1 \pm 1,6 # @
Masa cardíaca			
Peso corporal (g)	243 \pm 11,6	203 \pm 15,7	202 \pm 12,4
Peso cardíaco (g)	0,88 \pm 0,02	0,93 \pm 0,03 #	0,77 \pm 0,01 #
Masa cardíaca relativa (mg/g)	0,36 \pm 0,01	0,47 \pm 0,03 #	0,39 \pm 0,02 @

Promedio \pm ES.

Abreviaciones: VI = ventrículo izquierdo

Símbolos: # = $p < 0,05$ vs Sham y @ = $p < 0,05$ vs IAM (Newman Keuls post-ANOVA)



4 (Total-GATA 4, conejo policlonal, 1/1000, Thermo Scientific) y anti p-GATA-4 (Phospho-GATA 4, fosfo S105, 1/1000, conejo policlonal). A continuación, los blots se lavaron e incubaron con un anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de conejo conjugado con HRP (1: 5000, Thermo Scientific) o uno de cabra anti IgG de ratón (1: 10.000, Santa Cruz) durante dos horas. La cantidad relativa de proteína se estimó mediante quimioluminiscencia usando el kit ECL plus (Perkin Elmer). Las imágenes digitales obtenidas se analizaron por densitometría utilizando el software Image J (NIH, EE.UU.). Como proteína de control de carga (GADPH) se usó un anticuerpo monoclonal de ratón anti GAPDH (1: 1000) (Santa Cruz Biotechnology Inc).

Análisis estadístico. Los datos se presentan como promedio \pm ES. Los promedios se compararon con análisis de varianza de un factor (ANOVA) seguido del test de Newman-Keuls. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

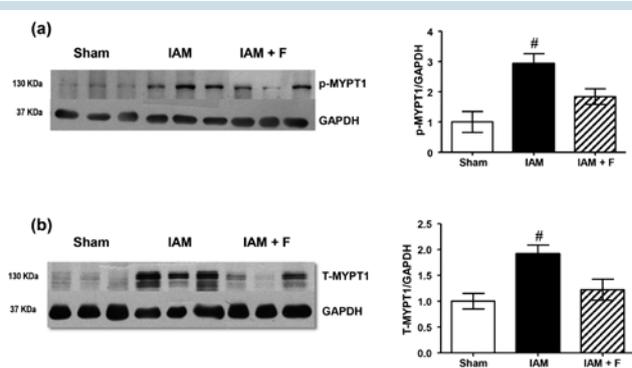
Resultados:

Características de los grupos experimentales y función ventricular izquierda (Tabla 1). Una semana post IAM, el peso corporal disminuyó en el grupo IAM y en el grupo IAM+fasudil en comparación con el grupo control operado, sin ser significativo. La masa ventricular (peso de ambos ventrículos) aumentó significativamente en el grupo IAM en 6%, y en las ratas con IAM tratadas con fasudil la masa ventricular disminuyó significativamente en 18% en comparación el grupo IAM (y 13% en comparación con el grupo control). La masa ventricular relativa (masa ventricular/peso corporal) aumentó significativamente en 30% en el grupo IAM y disminuyó significativamente con fasudil.

Dimensiones y función sistólica VI (Tabla 1). En el grupo IAM se observó una dilatación importante de la cavidad VI. El área de fin de sístole se incrementó significativamente 2,6 veces en el grupo IAM en comparación con el grupo control y disminuyó en 40% con fasudil. Al mismo tiempo, la fracción de acortamiento (FAC) y la fracción de eyección del VI (EF) se vieron gravemente comprometidas en el grupo IAM, lo que mejoró significativamente con la inhibición farmacológica de ROCK.

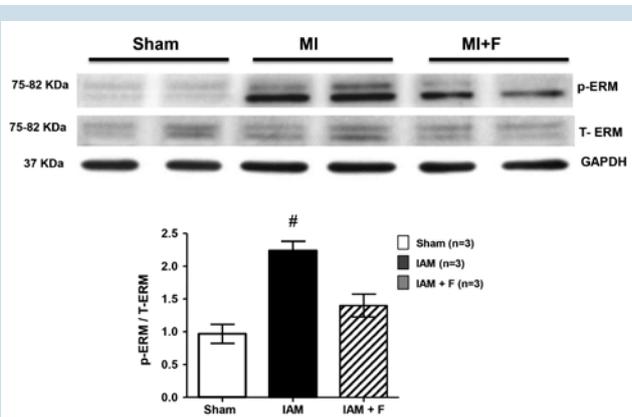
Activación de la vía RhoA/ROCK en miocardio. La activación de la ROCK cardíaca se evaluó mediante la determinación de los niveles de fosforilación de sus dos

Figura 1.



Activación de ROCK cardíaca post IAM evaluada por fosforilación de MYPT1. (a) Izquierda: Imágenes representativas de WB para p-MYPT1 de VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (Sham, n = 5; IAM, n = 7 e IAM tratado con fasudil, n = 6). Derecha: Análisis densitométrico en los 3 grupos experimentales. (b) Derecha: Imágenes representativas de WB para T-MYPT1 de VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (Sham, IAM, e IAM tratado con fasudil). (c) Análisis densitométrico de la relación p-MYPT1/T-MYPT1. Las cuantificaciones se expresan en relación con el grupo Sham (en número de veces). Las determinaciones se normalizaron con los niveles de GAPDH. Los datos se expresan como promedio \pm ES. Símbolos: # = $p < 0.01$ vs Sham (Newman Keuls post ANOVA significativo).

Figura 2.



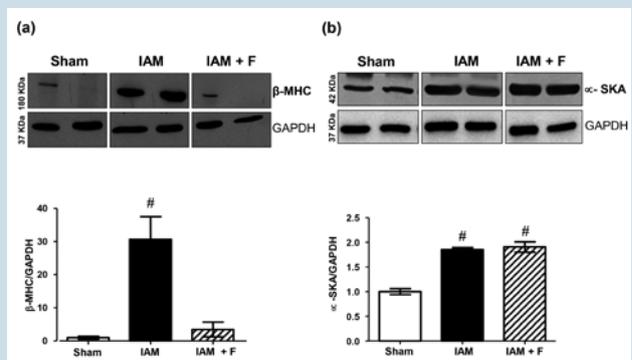
Activación de ROCK cardíaca post IAM evaluada por fosforilación de ERM. Western blots (fosforilado y total) y los análisis densitométricos respectivos de VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (Sham, IAM, e IAM tratado con fasudil; n = 3/grupo). La dependencia de la activación de ROCK se evaluó administrando fasudil. Cuantificaciones expresadas en relación con el grupo Sham (en número de veces). Las determinaciones están normalizadas con los niveles de GAPDH. Datos expresados como promedio \pm ES. Símbolos: # = $p < 0.01$ vs Sham (Newman Keuls post ANOVA significativo).

principales sustratos directos, MYPT-1 y ERM en el miocardio del VI no infartado. La fosforilación de MYPT-1 (p-MYPT1) en el residuo 853 es específica para ROCK. En ratas con IAM, p-MPYT1 aumentó significativamente en 2.9 ± 0.3 veces en comparación con el grupo control, y se redujo significativamente con la administración de fasudil (Figura 1a). Los niveles de proteína total de MYPT-1 (T-MYPT1) en ratas infartadas aumentaron 1.9 ± 0.2 veces y también disminuyeron significativamente con fasudil (Figura 1b). Los niveles de p-MYPT1/T-MYPT1 en el grupo IAM aumentaron significativamente en 60% y se mantuvieron altos después de la administración de fasudil. Con el fin de precisar el nivel de activación de ROCK cardíaco, se determinaron también los niveles de fosforilación de un segundo blanco directo de ROCK, el complejo ERM, en el VI. En las ratas infartadas se observó un aumento significativo de los niveles de p-ERM/T-ERM cardíaco en 2.2 ± 0.14 veces y se redujeron significativamente con fasudil (Figura 2).

Isoformas de ROCK (Figura 3). Los niveles proteicos de las isoformas ROCK1 y ROCK2 en miocardio post IAM aumentaron significativamente en 50% ($p < 0.01$) y 40% ($p < 0.05$), respectivamente post IAM. Fasudil redujo significativamente los niveles cardíacos de ambas isoformas.

Niveles cardíacos de β -MHC y α -SKA y área de los cardiomiocitos (Figura 4). Los niveles de proteína de β -MHC y α -SKA se usaron como marcadores tempranos de hipertrofia cardiomiocitaria. Los niveles de β -MHC

Figura 4



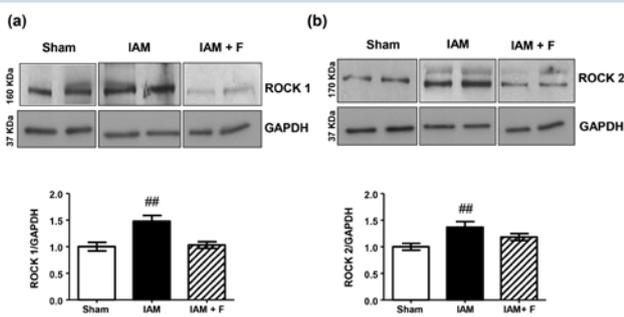
Efecto de la inhibición de ROCK sobre marcadores tempranos de hipertrofia cardíaca post IAM (β -MHC y α -SKA). a) Imágenes representativas de WB de β -MHC en VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (panel superior). Panel inferior: análisis densitométrico comparativo en los 3 grupos experimentales (Sham, $n = 5$; IAM, $n = 7$ e IAM + fasudil, $n = 4$). b) Imágenes representativas de WB de α -SKA en VI en ratas 1 semana post IAM -MI en los 3 grupos experimentales (Panel superior). Panel inferior: análisis densitométrico comparativo en los 3 grupos experimentales ($n = 3$ /grupo). Cuantificaciones expresadas en relación con el grupo Sham (en número de veces). Las determinaciones están normalizadas con los niveles de GAPDH. Datos expresados como promedio \pm ES. Símbolos: # = $p < 0.01$ vs Sham (Newman Keuls post ANOVA significativo).

en miocardio aumentaron 30 veces en comparación con el grupo control (y disminuyeron significativamente con fasudil ($p < 0.001$)). De manera similar, en el grupo IAM, los niveles de α -SKA aumentaron en un 85% ($p < 0.001$), sin cambios después de la administración de fasudil. El área de sección transversal de los cardiomiocitos en el grupo sham fue $167 \pm 3 \mu\text{m}^2$ y fue significativamente mayor en un 10% en el grupo IAM ($p < 0.05$). Fasudil administrado durante 7 días a ratas con IAM no modificó este parámetro en comparación con el grupo control.

Fibrosis miocárdica (Figura 5). Tanto en las áreas cercanas al IAM como en las áreas alejadas del IAM se observó un aumento significativo en la fracción volumétrica de colágeno (FVC) en el grupo IAM en comparación con el grupo control operado (1.16 ± 0.34 versus $5.1 \pm 0.6\%$ y 1.16 ± 0.34 versus $4.2 \pm 0.3\%$, $n = 6$, $p < 0.001$, respectivamente). La fibrosis miocárdica se atenuó en el grupo IAM tratado con fasudil en ambas áreas del ventrículo izquierdo en comparación con el grupo IAM sin tratamiento.

Fosforilación de ERK 42, ERK 44 y de GATA-4 en miocardio. Debido al papel desempeñado por la vía de señalización ROCK /ERK /GATA-4 en el remodelado y en la

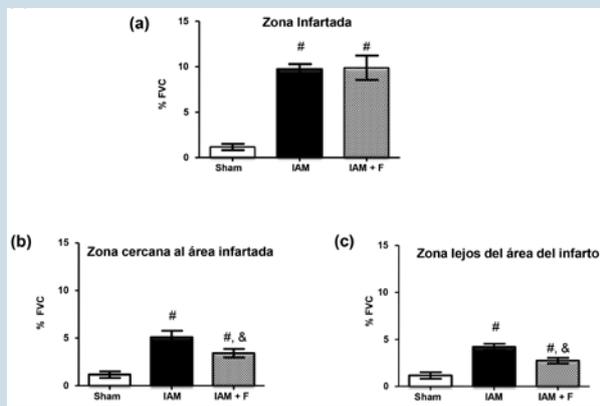
Figura 3



Fasudil disminuye la expresión proteica de ROCK1 y ROCK2 en el miocardio post IAM. Imágenes representativas de WB y análisis densitométrico de (a) ROCK 1 y (b) ROCK 2, de VI en ratas en los 3 grupos experimentales (Sham, $n = 8$; IAM, $n = 7$ e IAM + fasudil, $n = 7$). Cuantificaciones están expresadas en relación con el grupo Sham (en número de veces). Las determinaciones están normalizadas con los niveles de GAPDH. Datos expresados como promedio \pm ES. Símbolos: ## = $p < 0.05$ vs Sham (Newman Keuls post ANOVA significativo).

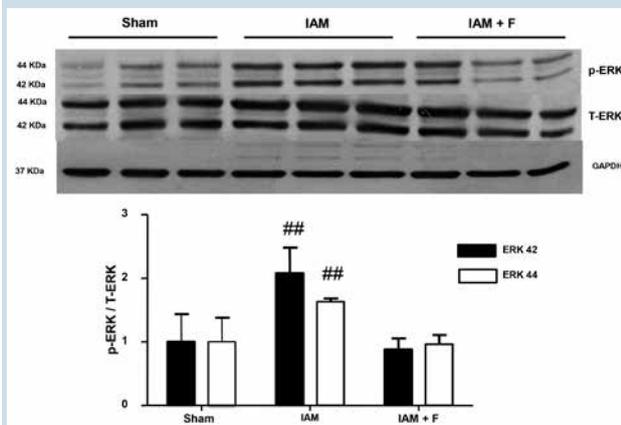


Figura 5.



Efecto de la inhibición de ROCK sobre la fibrosis miocárdica una semana post IAM (morfometría). La fracción volumétrica de colágeno (FVC) determinada en secciones transversales de VI teñidas con Rojo Picrosirio la zona infartada (a), en la zona próxima al área infartada (b) y en la zona alejada del infarto (c) en los 3 grupos experimentales (Sham, n = 5; IAM, n = 6 e IAM + fasudil, n = 5). Datos expresados como promedio \pm ES. Símbolos: # = p < 0.01 vs Sham; & = p < 0.01 vs IAM (Newman Keuls post ANOVA significativo).

Figura 6.



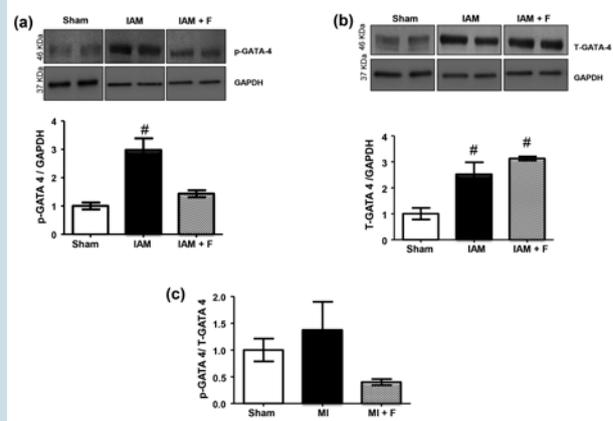
La inhibición de ROCK reduce la sobreexpresión cardíaca de ERK 42 y ERK 44 post IAM. Imágenes representativas de WB de ERK 42 y ERK 44 fosforilada y total en VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (panel superior). Panel inferior: análisis densitométrico comparativo en los 3 grupos experimentales de ERK 42 (negro) y ERK 44 (blanco) fosforilada/total (n = 3/grupo). Cuantificaciones expresadas en relación con el grupo Sham (en número de veces). Las determinaciones están normalizadas con los niveles de GAPDH. Datos expresados como promedio \pm ES. Símbolos: ## = p < 0.05 vs Sham (Newman Keuls post ANOVA significativo).

contractilidad del miocardio, se determinaron estos niveles. El IAM aumentó significativamente los niveles de fosforilación de ERK 42 y ERK 44 en 2 y 63% respectivamente (Figura 6). En el grupo con IAM tratado con el inhibidor de ROCK estos niveles fueron similares a los observados en el grupo control. Además, el IAM produjo un aumento significativo de los niveles del factor de transcripción GATA-4 fosforilado en 2,9 veces (Figura 7), mientras que con fasudil los niveles fueron similares a los del grupo control. El IAM también indujo un aumento significativo en los niveles de proteína total de GATA-4 en 2,5 veces, sin cambios en el grupo IAM tratado con fasudil.

Discusión:

Las principales observaciones de este estudio en un modelo preclínico de IAM fueron: la disfunción sistólica VI está fuertemente asociada a la activación de ROCK cardíaca y a la fosforilación secundaria de las proteínas río abajo de ROCK que promueven remodelado ventricular como son β -MHC y la vía ERK/GATA-4. La inhibición de ROCK con fasudil mejoró significativamente la función sistólica, disminuyó la fibrosis miocárdica y

Figura 7.



Fosforilación cardíaca de GATA 4 post IAM y efecto de fasudil.

a) Imágenes representativas de WB de GATA 4 fosforilada en VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (panel superior). Panel inferior: análisis densitométrico comparativo en los 3 grupos experimentales (Sham, n = 4; IAM, n = 4 e IAM + fasudil, n = 3). b) Imágenes representativas de WB de GATA 4 total en VI en ratas 1 semana post IAM en los 3 grupos experimentales (panel superior). Panel inferior: análisis densitométrico comparativo en los 3 grupos experimentales c) análisis densitométrico de la relación p-GATA 4/T-GATA 4 en los 3 grupos. Las cuantificaciones se expresan en relación al grupo Sham (en número de veces). Las determinaciones están normalizadas con los niveles de GAPDH. Datos expresados como promedio \pm ES. Símbolos: # = p < 0.01 vs Sham (Newman Keuls post ANOVA significativo).



normalizó los niveles de β -MHC y de fosforilación de ERK/GATA-4.

Activación de ROCK y disfunción sistólica post IAM.

El método más reconocido para determinar la activación de ROCK es midiendo el nivel de fosforilación de una de sus proteínas blanco, MYPT1. MYPT1 es parte del complejo holoenzimático fosfatasa de la miosina, la subunidad reguladora de la unión de la miosina. La actividad de esta fosfatasa está regulada por el estado de fosforilación de los residuos de treonina 696 y 853 en MYPT1, que pueden ser fosforilados por ROCK²⁸⁻³⁰. Los estudios in vitro han establecido que la fosforilación en el residuo 853 es completamente evitada por los inhibidores de ROCK, mientras que el residuo T696 también puede ser fosforilado por otras quinasas

En el presente estudio, en ratas con disfunción sistólica temprana una semana post IAM, los niveles de fosforilación cardíaca de MYPT1 aumentaron significativamente y el inhibidor de ROCK fasudil redujo esta fosforilación, lo que indica el papel de la activación de ROCK cardíaca post IAM (y posiblemente en otros tipos de disfunción sistólica). La dosis y el método de administración de fasudil utilizados se han descrito previamente para evaluar inhibición de ROCK cardiovascular en roedores^{13,14,31,32}.

Con el fin de caracterizar mejor la especificidad de la fosforilación de ROCK en este modelo, se determinó el nivel de fosforilación de ERM cardíaco, otro blanco directo de ROCK^{12,33}, en el miocardio de VI no infartado en una muestra de los 3 grupos experimentales como se ha reportado previamente en ratones³⁴. Se observó un aumento significativo en los niveles de fosforilación de ERM cardíaco una semana post IAM, lo que también se redujo con fasudil. Nuestros hallazgos en ERM son consistentes con observaciones sobre activación cardíaca de ROCK en ratones 4 días³⁴ y 4 semanas post IAM¹⁴ así como en el modelo de isquemia-reperusión en la rata³⁵. Las proteínas de ERM están estrechamente relacionadas con la dinámica del citoesqueleto y son componentes importantes de la estructura celular^{36,37}, pero el rol de la fosforilación de ERM en células cardíacas no es algo bien conocido. En cardiomiocitos, la activación de ERM media los efectos de la activación del intercambiador de Na⁺/H⁺ inducido por ácido³⁷.

Además, observamos un aumento significativo en los niveles de las isoformas cardíacas ROCK1 y ROCK2, lo que no se había reportado previamente en este modelo experimental. El aumento de estas 2 isoformas de ROCK

se ha observado experimentalmente en células de músculo liso vascular en hipertensión experimental y también en arterias pulmonares en situación de hipoxia y también como consecuencia de daño pulmonar.³⁸

En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina se ha observado un aumento de ambas isoformas cardíacas de ROCK³⁹, y también en el modelo de isquemia-reperusión⁴⁰. Previamente, en este modelo de IAM, localizamos niveles aumentados de ROCK2 (y el efecto de la inhibición de ROCK) dentro de los cardiomiocitos usando inmunofluorescencia, en paralelo con aumento de β -MHC, lo que apoya el papel de ROCK2 en la hipertrofia cardíaca²⁷.

ROCK1 participa en procesos celulares que caracterizan el remodelado cardíaco patológico como fibrosis, hipertrofia y apoptosis de cardiomiocitos, que conducen a dilatación y disfunción ventricular y a insuficiencia cardíaca. ROCK1 parece mediar la señalización alterada de supervivencia dependiente de ERK y de Akt, el aumento de citoquinas fibrogénicas y la expresión alterada de AC5/6 inducidas por estímulos hipertróficos¹². Por otro lado, estudios genéticos que utilizan ratones knockout para ROCK2 específica en corazón han demostrado que ROCK2 está involucrado en hipertrofia de cardiomiocitos, en apoptosis y en fibrosis cardíaca durante la hipertrofia cardíaca compensatoria^{41,11}.

Estudios genéticos recientes indican que las isoformas de ROCK pueden tener funciones distintas en el remodelado cardíaco. A este respecto, queda por determinar si los efectos beneficiosos de los inhibidores de ROCK están mediados por la inhibición de ROCK1, ROCK2 o de ambos. En este sentido, estudios con ratones knockout condicional de ROCK1 y ROCK2, así como el uso de inhibidores específicos de cada isoforma podrían proporcionar nuevos conocimientos sobre su rol en el IAM y en el remodelado cardíaco.

Remodelado ventricular. La injuria miocárdica se asocia a reexpresión de genes normalmente expresados en la vida fetal temprana como β -MHC y α -SKA, que son marcadores tempranos de hipertrofia^{2,42,43}. En nuestras ratas con IAM, observamos un aumento significativo de los niveles cardíacos de β -MHC y α -SKA, consistente con reportes anteriores^{2,42,43}. Fasudil redujo los niveles de β -MHC a niveles normales, lo que indica que la activación de ROCK contribuye al remodelado adicionalmente a través de la expresión de beta-MHC. Fasudil no redujo los niveles cardíacos de α -SKA, lo que sugiere que la expresión de esta proteína post IAM es indepen-



diente de la activación de ROCK.

Se ha propuesto que en la hipertrofia cardíaca por sobrecarga de presión pueden existir dos poblaciones distintas de cardiomiocitos dentro del corazón hipertrófico: una que es hipertrófica y que expresa predominantemente α -MHC y una segunda población no hipertrófica que expresa α y β -MHC^{44, 45}. Desde esta perspectiva, la reexpresión de β -MHC sería un marcador celular de 'normotrofia' bajo condiciones que inducen hipertrofia cardíaca, lo que haría a estos cardiomiocitos resistentes a un aumento de su tamaño de manera que esta reexpresión de β -MHC sería de hecho protectora^{44, 45}. La reexpresión de β -MHC se produce en grupos discretos de miocitos dentro del subendocardio lo que parece sugerir que la inducción de β -MHC no es una consecuencia obligatoria de hipertrofia celular; también las células que expresan β -MHC en el corazón hipertrófico se distribuyen predominantemente en agrupaciones dentro y también rodeando focos de fibrosis⁴⁵.

Para evaluar con más detalle el mecanismo por el cual la activación de ROCK regula la expresión de β -MHC cardíaca, nos hemos centrado en el factor de transcripción GATA-4, que se transloca al núcleo y se une a secuencias de consenso [(A/T)GATA(A/G)] en los promotores de genes que codifican proteínas como β -MHC, el receptor de angiotensina II tipo 1, endotelina-1³⁹ y también troponina⁴⁶. La activación transcripcional de GATA-4 depende de la fosforilación en serina 105 y está mediada principalmente por la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK 1) y ERK1/2^{47, 16, 42, 43}. ROCK es un regulador directo de la vía ERK1/2, que fosforila y activa a GATA-4 a nivel cardíaco⁴². En este estudio hemos observado un aumento en los niveles de fosforilación de ERK1/2 en ratas con IAM y también en los niveles de fosforilación en el residuo de serina 105 en GATA-4 miocárdica. Ambos cambios se redujeron con fasudil, lo que indica el rol de la activación de ROCK en estos procesos. La activación de la vía ROCK/ERK/GATA-4 cardíaca en este contexto también es consistente con el aumento en la expresión de β -MHC en el grupo con IAM.

Junto con la hipertrofia cardíaca, en este modelo de IAM (grande), aumentó el colágeno intersticial en la zona no infartada del ventrículo izquierdo. Fasudil revertió la fibrosis miocárdica, consistente con el rol de la activación de ROCK en la fibrosis miocárdica^{14-18, 34}. En ratones con delección del gen ROCK1, se ha identificado el rol

de esta isoforma en el desarrollo de fibrosis cardíaca en respuesta a la isquemia reperusión⁹ y también en ratones haploinsuficientes ROCK1 (+/-) estimulados con angiotensina II¹⁸.

Estos resultados in vivo (aumento de la fosforilación cardíaca de las proteínas blanco de ROCK y su reducción con fasudil, junto con mejoría de la función sistólica) demuestran que los efectos observados son bastante específicos de esta quinasa. Por otro lado, el aumento en los niveles de cardíacos de MYPT1 y β -MHC y su disminución con fasudil, sugiere que ROCK es un regulador importante en las modificaciones postraduccionales de estas proteínas asociadas a remodelado y a contractilidad miocárdica⁴⁸⁻⁵⁰.

Limitaciones. Habiendo utilizado un modelo in vivo y observado cambios cardíacos inducidos en un contexto fisiopatológico integrado, el papel de otras vías de señalización no se evaluó. Además, las modificaciones observadas, 1 semana post IAM, podrían no estar presentes en el largo plazo. Por otro lado, en ratones con IAM de 4 semanas también se observan los efectos deletéreos de la activación de ROCK en el remodelado y función sistólica VI¹⁸, de manera que las alteraciones observadas posiblemente son más que transitorias. También, hemos utilizado todo el VI en lugar de la zona no infartada del VI para las determinaciones moleculares y bioquímicas. Sin embargo, para los efectos de interpretar los resultados, las mismas mediciones se realizaron en ambos grupos experimentales, con áreas de infarto similares, presentando el grupo IAM mayor remodelado en la zona no infartada en comparación con el grupo tratado con fasudil. Por lo tanto, es razonable proponer que los cambios moleculares observados muy probablemente tuvieron lugar en la zona no infartada. Tampoco realizamos estudios de expresión génica, pero se analizó cuantitativamente el rol de varias proteínas fosforiladas que son importantes en el remodelado y en la función ventricular izquierda, y que finalmente dan cuenta de las modificaciones de un fenotipo. En conclusión, mecanismos relevantes por los cuales la activación temprana de ROCK post IAM deteriora la función sistólica VI son la estimulación de hipertrofia y fibrosis, la fosforilación de ERK42, ERK⁴⁴ y del factor de transcripción GATA-4 a nivel miocárdico. La inhibición de ROCK post IAM mejora significativamente la función sistólica VI y normaliza estos mecanismos alterados.



Referencias

1. PARAJULI, N., YUAN, Y., ZHENG, X., BEDJA, D., CAI, Z.P. Phosphatase PTEN is critically involved in post-myocardial infarction remodeling through the Akt/interleukin-10 signaling pathway. *Basic Res Cardiol* 2012;107:248.
2. SUTTON, M.G., SHARPE, N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 101; 2000:2981-2988.
3. HAUDEK, S.B., GUPTA, D., DEWALD, O., SCHWARTZ R.J., WEI, L., TRIAL, J. et al. Rho kinase-1 mediates cardiac fibrosis by regulating fibroblast precursor cell differentiation. *Cardiovasc Res* 2009;83:511-518.
4. WALKER, L.A., WALKER, J.S., AMBLER, S.K., BUTTRICK, P.M. Stage-specific changes in myofilament protein phosphorylation following myocardial infarction in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48:1180-1186.
5. JALIL JE, OCARANZA MP. Regression of cardiovascular remodeling in hypertension: Novel relevant mechanisms *World J Hypertens* 2016; 6: 1-17
6. SHIMOKAWA H, SUNAMURA S, SATOH K. RHOA/RHO-KINASE in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016;118:352-66.
7. JALIL, J., LAVANDERO, S., CHIONG, M., OCARANZA, M.P. RHO/RHO kinase signal transduction pathway in cardiovascular disease and cardiovascular remodeling. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:951-961.
8. SURMA, M., WEI, L., SHI, J. Rho kinase as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2011; 7:657-671.
9. SATOH, K., FUKUMOTO, Y., SHIMOKAWA, H. RHO-KINASE: important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301;H287-H296.
10. LOIRAND, G., SAUZEAU, V., Pacaud, P. Small G proteins in the cardiovascular system: physiological and pathological aspects. *Physiol Rev* 2013; 93:1659-720
11. SHI, J., WEI, L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62:341-354.
12. SHI, J., ZHANG, L., WEI, L. Rho-kinase in development and heart failure: insights from genetic models. *Pediatr Cardiol* 2011;32:297-304.
13. RIVERA, P., OCARANZA, M.P., LAVANDERO, S., JALIL, J.E. Rho kinase activation and gene expression related to vascular remodeling in normotensive rats with high angiotensin I converting enzyme levels. *Hypertension* 2007;50:792-798.
14. HATTORI, T., SHIMOKAWA, H., HIGASHI, M., HIROKI, J., MUKAI, Y., TSUTSUI, H. et al. (2004) Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 109:2234-2239.
15. LI, Q., XU, Y., LI, X., GUO, Y., LIU, G. Inhibition of Rho-kinase ameliorates myocardial remodeling and fibrosis in pressure overload and myocardial infarction: role of TGF- β 1-TAK1. *Toxicol Lett* 2012; 211:91-97.
16. WANG, N., GUAN, P., ZHANG, J.P., LI, Y.Q., CHANG, Y.Z., SHI, Z.H. et al. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase inhibitor, suppresses isoproterenol-induced heart failure in rats via JNK and ERK1/2 pathways. *J Cell Biochem* 2011;112:1920-1929.
17. VARGAS, M., RIVERA, P., OCARANZA, M.P., JALIL, J. La vía de señalización Rho A/ Rho Kinasa se encuentra activada en el miocardio en ratas con fibrosis cardíaca inducida por isoprotenerol. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 81-89.
18. RIKITAKE, Y., OYAMA, N., WANG, C.Y., NOMA,



- K., SATOH, M., KIM, H.H. et al. Decreased perivascular fibrosis but not cardiac hypertrophy in ROCK1^{+/-} haploinsufficient mice. *Circulation* 2005; 112:2959-2965.
19. SHI, J., ZHANG, Y.W., YANG, Y., ZHANG, L., WEI, L. ROCK1 plays an essential role in the transition from cardiac hypertrophy to failure in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49:819-828.
20. JIANG, Z.H., ZHANG, T.T., ZHANG, J.F. Protective effects of fasudil hydrochloride post conditioning on acute myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Cardiol J* 2013; 20:197-202.
21. DEMIRYÜREK, S., KARA, A.F., CELIK, A., BABÜL, A., Tarakçıoğlu, M., Demiryürek, A.T. Effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, on myocardial preconditioning in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 527:129-140.
22. ZHANG, J., BIAN, H.J., LI, X.X., LIU, X.B., SUN, J.P., LI, N. et al. ERK-MAPK signaling opposes rho-kinase to reduce cardiomyocyte apoptosis in heart ischemic reconditioning. *Mol Med* 2010; 16:307-315.
23. SHI, J., ZHANG, Y.W., SUMMERS, L.J., DORN, G.W., Wei L. Disruption of ROCK1 gene attenuates cardiac dilation and improves contractile function in pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44:551-560.
24. DEL RE, D.P., MIYAMOTO, S., BROWN, J.H. RHOA/Rho-kinase up-regulate Bax to activate a mitochondrial death pathway and induce cardiomyocyte apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282:8069-8078.
25. MIZUTANI, H., OKAMOTO, R., MORIKI, N., KONISHI, K., TANIGUCHI, M., FUJITA, S. et al. Overexpression of Myosin phosphatase reduces Ca(2+) sensitivity of contraction and impairs cardiac function. *Circ J* 2010; 74:120-128.
26. DE SIMONE, G., DEVEREUX, R.B., GANAU, A., HAHN, R.T., SABA, P.S., MUREDDU, G.F. et al. Estimation of left ventricular chamber and stroke volume by limited M-mode echocardiography and validation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1996;78:801-807.
27. MERA C, GODOY I, RAMÍREZ R, MOYA J, OCARANZA MP, JALIL JE. Mechanisms of favorable effects of Rho kinase inhibition on myocardial remodeling and systolic function after experimental myocardial infarction in the rat. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(1):4-20.
28. ICHIKAWA, K., ITO, M., HARTSHORNE, D.J. Phosphorylation of the large subunit of myosin phosphatase and inhibition of phosphatase activity. *J Biol Chem* 1996; 271:4733-4740.
29. FENG, J., ITO, M., ICHIKAWA, K., ISAKA, N., NISHIKAWA, M., HARTSHORNE, D.J. et al. Inhibitory phosphorylation site for Rho-associated kinase on smooth muscle myosin phosphatase. *J Biol Chem* 1999; 274:37385-37390.
30. KHROMOV, A., CHOUDHURY, N., STEVENSON, A.S., SOMLYO, A.V., ETO, M. Phosphorylation dependent autoinhibition of myosin light chain phosphatase accounts for Ca²⁺ sensitization force of smooth muscle contraction. *J Biol Chem* 2009; 284:21569-21579.
31. KAGIYAMA, S., MATSUMURA, K., GOTO, K., OTSUBO, T., IIDA, M. Role of Rho kinase and oxidative stress in cardiac fibrosis induced by aldosterone and salt in angiotensin type 1a receptor knockout mice. *Regul Pept* 2010; 160:133-139.
32. OCARANZA, M.P., 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.
33. HÉBERT, M., POTIN, S., SEBBAGH, M., BERTOGLIO, J., BRÉARD, J., HAMELIN, J. Rho-ROCK-dependent ezrin-radixin-moesin phosphorylation regulates Fas-mediated apoptosis in Jurkat cells. *J Immunol* 2008; 181:5963-5973.
34. CHAU, V.Q., SALLOUM, F.N., HOKE, N.N., ABATE, A., KUKREJA, R.C. Mitigation of the progression of heart failure with sildenafil involves inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H2272-H2279.



35. LI, Y., ZHU, W., TAO, J., XIN, P., LIU, M., LI, J. et al. Fasudil protects the heart against ischemia-reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress and modulating SERCA activity: the differential role for PI3K/Akt and JAK2/STAT3 signaling pathways. *PLoS One* 2012; 7:e48115.
36. NIGGLI, V., ROSSY, J.R. Ezrin/radixin/moesin: versatile controllers of signaling molecules and of the cortical skeleton. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:344–349.
37. DARMELLAH, A., RÜCKER-MARTIN, C., FEUVRAY, D. ERM proteins mediate the effects of Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1) activation in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2009;81:294–300.
38. MCNAMARA, P.J., MURTHY, P., KANTORES, C., TEIXEIRA, L., ENGELBERTS, D., VAN VLIET, T. et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L205–L213.
39. GUO, R., LIU, B., ZHOU, S., ZHANG, B., XU, Y. The protective effect of fasudil on the structure and function of cardiac mitochondria from rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin with a high-fat diet is mediated by the attenuation of oxidative stress. *Biomed Res Int* 2013;430791.
40. GUO, J., WANG, S.B., YUAN, T.Y., WU, Y.J., YAN, Y., LI, L. et al. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2013;231:384–391.
41. OKAMOTO, R., LI, Y., NOMA, K., HIROI, Y., LIU, P.Y., TANIGUCHI, M. et al. FHL2 prevents cardiac hypertrophy in mice with cardiac-specific deletion of ROCK2. *FASEB J* 2013;27:1439–1449.
42. YANAZUME, T., HASEGAWA, K., WADA, H., MORIMOTO, T., ABE, M., KAWAMURA, T. et al. Rho/ROCK pathway contributes to the activation of extracellular signal-regulated kinase/GATA-4 during myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 2002; 277:8618–8625.
43. AKAZAWA, H., KOMURO, I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2003;92:1079–1088.
44. LOPEZ, J., MYAGMAR, B., SWIGART, P., MONTGOMERY, M., HAYNAM, S., BIGOS, M. et al. Beta Myosin heavy chain is induced by pressure overload in a minor subpopulation of smaller mouse cardiac myocytes. *Circ Res* 2011;109: 629–638.
45. PANDYA, K., KIM, H. and Smithies, O. Fibrosis, not cell size, delineates beta myosin heavy chain re-expression during cardiac hypertrophy and normal aging in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:16864–16869.
46. MURPHY, A.M., THOMPSON, W.R., PENG, L.F., JONES, L. Regulation of the rat cardiac troponin I gene by the transcription factor GATA-4. *Biochem J* 1997;322:393–401.
47. CAI, J., YI, F.F., BIAN, Z.Y., SHEN, D.F., YANG, L., YAN, L. Crocetin protects against cardiac hypertrophy by blocking MEK-ERK1/2 signaling pathway. *J Cell Mol Med* 2009;13: 909–925.
48. BERENJENO, I.M., BUSTELO, X.R. Identification of the Rock-dependent transcriptome in rodent fibroblasts. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:726–738.
49. PENG, J., ZHANG, G., WANG, Q., HUANG, J., MA, H., ZHONG, Y. ROCK cooperated with ET-1 to induce epithelial to mesenchymal transition through SLUG in human ovarian cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012; 76:42–47.
50. VLASBLOM, R., MULLER, A., BECKERS, C.M., van Nieuw Amerongen, G.P., Zuidwijk, M.J., van Hardeveld, C. RhoA-ROCK signaling is involved in contraction-mediated inhibition of SERCA2a expression in cardiomyocytes. *Pflugers Arch.* 2009;458:785–793.



Endocarditis infecciosa asociada a catéter de hemodiálisis: hallazgos clínicos y ecocardiográficos

Luis Ediap¹⁻³, Samuel Córdova², Eric Zúñiga¹⁻³, Pedro Usedo¹, Alex Muñoz³, Gabriela Fernández³, Fabiola Reales³, Marinka Gladic³.

1. Clínica Antofagasta, Universidad de Antofagasta, Chile.

2. Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago, Chile.

3. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta, Chile.

Recibido el 4 de septiembre 2017 / Aceptado el 14 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 221 - 231

Hallazgos clínicos y ecocardiográficos en pacientes con endocarditis infecciosa (E.I.) asociada a catéter de hemodiálisis (CHD) fueron comparados con sujetos controles con E.I. "habitual".

Pacientes y métodos: Del total de registros ecocardiográficos de una Clínica privada de Antofagasta entre 2009 y 2014, 4 pacientes presentaban E.I. asociada CHD (E.I.-CHD) y 16 otro tipo de E.I. (controles). Se compararon ambos grupos clínicamente y en las distintas modalidades de ecografía, para evaluar el aporte de cada una de ellas en el diagnóstico, manejo y comprensión del mecanismo de producción de la E.I.

Resultados: El periodo del inicio de los síntomas hasta la hospitalización y el comprendido entre ésta hasta el fallecimiento fue variable, con tendencia a fallecimiento más precoz en el grupo E.I.-CHD (promedio 14,6 vs 20,6 días en el grupo control). La edad en E.I.-CHD fue mayor (65 versus 62,2 años), con mayor incidencia de las 3 comorbilidades más frecuentes: hipertensión arterial (100% versus 56,25%), diabetes mellitus (75% versus 50%) e insuficiencia cardíaca (75% versus 31,25%). La mortalidad fue 18,75% en el grupo control y 75% en la E.I.-CHD. En los pacientes con E.I.-CHD se aisló: *Cándida* (50%), *Bacilos gram nega-*

tivo (*Stenotrophomonas maltophilia*) (25%) y SAMR (25%) mientras que en el grupo control fueron aislados *Enterococcus faecalis* (25%), *Streptococcus viridans* (12,5%), *Streptococcus spp* (6,25%), *Staphylococcus aureus* (6,25%), *Streptococcus grupo C* (6,25%), *Abiotrophia defectiva* (6,25%) y *Streptococcus pneumoniae* (6,25). En 31,25% de los casos los hemocultivos fueron negativos. La localización más frecuente de las vegetaciones en los pacientes con E.I.-CHD correspondió a la pared de AD, sitio de impacto del jet del CHD, en un 100%, seguida por CHD 50%, tricúspide 25% y aórtica 25%. En los controles las localizaciones fueron 75% en válvula aórtica y 25% en válvula mitral. En el grupo de E.I.-CHD, la mitad presentó disfunción sistólica e insuficiencia valvular, mientras que en el grupo control fue predominante la insuficiencia valvular (62,5%) seguida por la perforación de velo (25%).

Conclusión: En las E.I.-CHD se aislaron gérmenes asociados a un peor pronóstico (hongos o bacterias atípicas), con altísima mortalidad. La localización principal de las vegetaciones fue en la pared de la aurícula derecha (AD), alrededor de la desembocadura de la vena cava inferior (VCI), sitio de impacto del jet del CHD, y en el tercio distal del catéter.

Correspondencia:

Dr. Luis Ediap Guarda.

Manuel Antonio Matta #1839. Oficina 805-A

ediap@vtr.net



Infective endocarditis associated with hemodialysis catheters: clinical and echocardiographic findings

Clinical and echocardiographic findings in patients with infective endocarditis (I.E.) associated to the presence of hemodialysis catheters (HDC) were compared to those in subjects with other types of I.E.

Methods: Between 2009 and 2014 an echocardiographic diagnosis of I.E. was established in 4 subjects with a hemodialysis catheter in place and 16 patients had a common variety of I.E. (controls). Clinical and echocardiographic findings, including echocardiographic modalities were compared between groups.

Results: Time from onset of symptoms and time to patient death were shorter in I.E.-HDC patients compared to controls (mean 14.6 vs 20.6 days, respectively). I.E.-HDC patients tended to be older (65.0 vs 62.2 years old). The incidence of main co-morbidities was higher in I.E.-HDC: hypertension (100% vs 56.2%), diabetes (75 vs 59%) and heart failure (75% vs 31.2%), respectively. Mortality was much higher in I.E.-HDC (74% vs 18%). Infective agents also differed between groups: I.E.-HDC was associated to *C albicans* (50%), Gram negative rods (*Stenotrophomonas maltophilia*) (25%) y SAMR (25%). In

contrast, the agents involved in controls were *E faecalis* (25%), *S viridans* (12.5%), *S. group C* (6.25%), *S aureus* (6,25%), group C *Streptococcus* (6.25%), *Abiotrophic defectiva* (6.25%) and *S pneumoniae* (6.25%). Overall, blood cultures were negative in 31.2% patients. Among patients with I.E.-HDC vegetations were most commonly found at the right atrial wall (100%), on the catheter (50%), at the tricuspid valve (25%) and at the aortic valve (25%). In non I.E.-HDC, vegetations were located at the aortic valve (75%) and the mitral valve (25%). Half the patients with I.E.-HDC patients presented ventricular dysfunction and valvular regurgitation while control patients had predominantly valvular insufficiency (62.5%) or leaflet perforation (25%).

Conclusion: Mortality in I.E.-HDC patients was very high, associated to the presence of aggressive microbial or fungal agents. Vegetations were most commonly located at the right atrial wall, around de junction with the inferior vena cava and on the catheter itself.

Key Words: endocarditis, renal dialysis, catheters, echocardiography.



Introducción:

La E.I.-CHD reúne características especiales, como la permanencia del catéter en su sitio un tiempo prolongado, la necesidad de que éste se ubique en la AD para proporcionar un flujo adecuado y alto (200 a 450 ml/min⁵⁻⁹) para la diálisis, lo cual produce un jet de alta velocidad, llevando a una lesión en el sitio del impacto, aumentando la posibilidad de trombosis y su posterior colonización. Estos pacientes presentan altas comorbilidades, inmunocompromiso y una ruptura permanente de la barrera mecánica de la piel por la presencia del catéter. El valor de la ecocardiografía en todas sus modalidades es de incuestionable valor en la E.I., tanto diagnóstico, como para la detección de complicaciones y toma de decisiones terapéuticas. La ETE 2D y, actualmente, la 3D proporcionan una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico y detección de complicaciones, sobre todo en las cavidades izquierdas. Para el diagnóstico de vegetaciones, la ETT tiene una sensibilidad de 75% y especificidad de 90% pudiendo ser menor en casos de ventanas acústicas subóptimas, vegetaciones pequeñas, portadores de prótesis valvulares o dispositivos intracardiacos. En tanto, la ETE alcanza sensibilidades entre 85 y 90% y una especificidad mayor del 90%¹². La ETT permite valorar la válvula tricúspide con bastante precisión, pudiendo visualizar las vegetaciones en la mayoría de los casos. Sin embargo, vegetaciones en cable de marcapaso, catéteres y prótesis del lado derecho son particularmente difíciles de diagnosticar porque las reverberaciones y los artefactos producidos por el material intracardiaco pueden enmascarar pequeñas vegetaciones asociadas a estas estructuras. La ETE estaría indicada en caso de ventanas acústicas subóptimas o alta sospecha clínica con ETT negativo. Además, es más sensible para detectar signos de endocarditis en válvula pulmonar o vegetaciones ancladas a la válvula de Eustaquio, la red de Chiari, o a catéteres o dispositivos intravasculares. A pesar de la superioridad de la ETE, la ETT siempre es obligatoria como examen inicial. El objetivo del estudio es investigar si existen diferencias entre una endocarditis “habitual” y una asociada a catéter de hemodiálisis. Para lograr este objetivo se diseñó un grupo control similar en todas las otras características (ej: misma institución, esquema de tratamiento, grupo de médicos tratantes, periodo de estudio, etc.); se comparó los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y la utilidad de las diferentes técnicas de Ecocardiografía para evaluar la E.I.-CHD, considerando la siguiente información: diagnóstico clínico y ecográfico, característica de la vegetación, zona

afectada y/o presencia de insuficiencia valvular, tipo y tiempo de permanencia del catéter, comorbilidades, hemocultivos, microorganismo y sensibilidad de éste, tipo y duración de tratamiento antibiótico y, finalmente, evolución y pronóstico.

Material y Método:

Se realizó un estudio retrospectivo de la totalidad de 10.633 registros ecocardiográficos realizados en la Clínica Antofagasta de la ciudad de Antofagasta, Chile, entre Enero de 2009 y Julio de 2014. Durante este periodo se utilizaron 3 equipos: ecógrafo ATL-HDI 5000 transductores ETT P4-2, ETE MPT 7-4, Philips iE33 transductores ETT X 5-1, ETE X7-2T y GE Vivid E9 transductores ETT M5S-D, ETE 6VT-D. Del registro de ecocardiografías realizadas se preseleccionaron los pacientes que presentaban los siguientes criterios: control ecográfico de E.I., antecedente de E.I. tratada, síndrome febril como motivo de consulta y auscultación de un soplo cardíaco. Del universo de 10.633 ecocardiogramas se seleccionaron 20 pacientes que cumplieran con los criterios mencionados y, además, con los criterios de Duke modificados para E.I.¹⁵. Estos 20 pacientes fueron separados en dos grupos: el grupo en estudio, el cual presentó E.I.-CHD; y el grupo control, no asociado a CHD. Cada grupo cumple los siguientes criterios: E.I.-CHD: E.I. confirmada según criterios de Duke con ecocardiograma positivo, más las siguientes características: paciente con enfermedad renal crónica en etapa V en HD, dializado mediante CHD (independiente del tiempo de uso) y hemocultivo positivo, tanto en CHD como en hemocultivo periférico; y Grupo control: E.I. confirmada según criterios de Duke con ecocardiograma positivo y no estar sometido a HD. Se compararon ambos grupos enfocándose en la búsqueda de la siguiente información: tipo de ecógrafo utilizado, técnica utilizada, rendimiento de ésta, diagnóstico clínico y ecográfico; característica de la vegetación, zona afectada y/o presencia de insuficiencia valvular, tipo de catéter y tiempo de permanencia, hallazgos clínicos, comorbilidades, hemocultivos, microorganismo y sensibilidad, tipo y duración de tratamiento antibiótico, y evolución (Tablas 1 y 2). Del grupo de E.I. -CHD, correspondiente a un total de 4 pacientes, se realizó un estudio detallado de su historial clínico y ecográfico (Tabla 3), además de sus imágenes ecocardiográficas.

Análisis estadístico: Los resultados del análisis descriptivo se presentan en valores absolutos seguidos del porcentaje.



Tabla 1. Características clínicas en los 2 grupos estudiados, comorbilidades, evolución, microorganismo aislado.

	E.I. ASOCIADA A CATETER N =4		E.I. NO ASOCIADA A CATETER N = 16	
	n	%	n	%
EDAD	Promedio 65 años		Promedio 62.2 años	
SEXO	Femenino	2/4 50%	5/16	31.25%
	Masculino	2/4 50%	11/16	68.75%
INICIO SÍNTOMAS HASTA HOSPITALIZACIÓN	15.8 días [3- 30 días]		19 días [1- 90días]	
HOSPITALIZACIÓN HASTA FALLECIMIENTO ^a	Promedio 14.6 días [3-6-35 días]		Promedio 20.6 días [6-27-29 días]	
COMPLICACIONES ^b :	3/4	75%	27/16	75%
Insuficiencia cardíaca aguda	0/0	0%	3/16	18.75%
Embolía pulmonar	0/0	0%	1/16	6.25%
Insuficiencia renal aguda	0/4	0%	5/16	31.25%
Infarto esplénico	0/0	0%	1/16	6.25%
Microabsceso renal	0/0	0%	1/16	6.25%
Aneurisma micótico roto	1/4	25%	0/0	0%
Infarto lacunar lenticular derecho	1/4	25%	0/0	0%
Accidente vascular encefálico embólico	0/4	0%	1/16	6.25%
Oclusión arteria poplítea	0/4	0%	1/16	6.25%
Espondilodiscitis	0/4	0%	1/16	6.25%
Bacteremia- Sepsis- Shock séptico	0/4	0%	4/16	25%
Fallece	3/4	75%	3/16	18,75%
Necesidad cirugía cardíaca	0/4	0%	6/16	37,50%

a Los números entre corchetes corresponde a los días desde la hospitalización hasta el fallecimiento de cada paciente.

b Complicaciones: presenta mayor n debido a que algunos pacientes presentaron más de una complicación.

Tabla 2. Hallazgos microbiológicos, en la E.I. asociada a catéter y la no asociada a catéter

	E.I. Asociada a Catéter	E.I. No asociada a catéter
SAMR	1	0
Candida spp	1	0
Candida famata	1	0
Stenotrophomonas maltophilia	1	0
Streptococcus viridans	0	2
Streptococcus spp	0	1
SAMS	0	1
Enterococcus faecalis	0	4
Abiotrophia defectiva	0	1
Streptococcus Grupo C	0	1
Streptococcus pneumoniae	0	1
Desconocido	0	5
Total	4	16



Tabla 3. Hallazgos ecográficos, tanto en ETT como en ETE en los 2 grupos estudiados

	E.I. ASOCIADO A CATETER N° CASOS =4		E.I. NO ASOCIADO A CATETER N° CASOS= 16	
	n	%	n	%
TIPO DE ECOCARDIOGRAFIA				
ETT	4/4	100%	16/16	100%
ETE	1/4	25%	12/16	75%
INSUFICIENCIA VALVULAR				
MODERADA-SEVERA EN VALVULA CON E.I.	2/4	50%	10/16	62.5%
INSUFICIENCIA VALVULAR				
MODERADA-SEVERA EN VALVULA SIN E.I.	1/4	25%	2/16	12.50%
VEGETACIONES^a				
Válvula Aórtica nativa	1/4	25%	8/16	50%
Válvula Mitral nativa	0/4	0%	4/16	25%
Válvula Tricúspide	1/4	25%	0/16	0%
Pared Aurícula Derecha	4/4	100%	0/16	0%
Válvula Aórtica Protésica	0/4	0%	3/16	18,7%
Válvula Mitral Protésica	0/4	0%	1/16	6,2%
Catéter	2/4	50%	0/16	0%
Cable Marcapaso	0/4	0%	2/16	12,5%
Tracto de salida de Ventrículo izquierdo	0/4	0%	2/16	12,5%
HALLAZGOS ECOGRÁFICOS^b	4/4		26/16	
Disfunción sistólica (FE<50%)	2/4	50%	3/16	18,7%
Abscesos ^c	0/0	0%	3/16	18,7%
Perforación de velo ^d	0/0	0%	4/16	25%
Insuficiencia valvular				
- Aórtica	1/4	25%	7/16	43,7%
- Mitral	0/4	0%	2/16	12,5%
- Mitro- aórtica	0/4	0%	1/16	6,2%
-Tricuspídea	1/4	25%	0/16	0%
Prolapso válvula mitral	0/0	0%	1/16	6,2%
Ruptura cuerdas tendíneas	0/0	0%	1/16	6,2%
Aquinesia	0/0	0%	1/16	6,2%
Hipertensión pulmonar	0/0	0%	2/16	12,5%
Derrame pericárdico	0/0	0%	1/16	6,2%

a. Vegetaciones: el aumento del n es debido a que varios pacientes presentaron más de un sitio con vegetación en ambos grupos estudiados.

b. Hallazgos ecográficos: en los 16 pacientes del grupo de no asociados a catéter se presentaron 26 complicaciones.

c. Abscesos incluyen las siguientes localizaciones: Tracto de salida de ventrículo izquierdo, anillo aórtico y fibrosa mitro- aórtica.

d. Perforación de velo incluye las siguientes localizaciones: no coronario y de válvula mitral.

Resultados:

Dentro de los resultados comparativos se observó que entre el periodo del inicio de los síntomas hasta la hospitalización y el comprendido entre ésta hasta el fallecimiento es bastante variable (Tabla 1), pero con tendencia a un fallecimiento más precoz en el grupo E.I.-CHD (promedio 14,6 días vs 20,6 días en el grupo control). Además, el grupo de E.I.-CHD presenta pacientes levemente más

añosos (65 versus 62.2 años en los controles), con mayor incidencia de las 3 comorbilidades más detectadas en ambos grupos (Figura 1), a saber hipertensión arterial (100% versus 56,25%), diabetes mellitus (75% versus 50%) e insuficiencia cardíaca (75% versus 31,25%). La mortalidad en nuestro estudio fue 18.75% en el grupo control, mientras que en los casos de E.I.-CHD esta fue 75%. Los gérmenes aislados fueron claramente diferentes en am-



Tabla 4. Características ecográfica y clínica de cada uno de los pacientes del grupo de E.I. asociado a catéter de HD

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
EDAD	70 años	72 años	65 años	53 años
ETT2D permitió hacer el diagnóstico	Sí	Sí	Sí	No
ETE 2D y 3D permitió hacer el diagnóstico ^a	—	—	—	Sí
Número de vegetaciones por ETT 2D	3	2	2	1
Número de vegetaciones por ETE 2D y 3D	—	—	—	2
Dimensión de la vegetación de mayor tamaño por ETT 2D	3,1cm	1,6cm	2,4cm	1,8cm
Dimensión de la vegetación de mayor tamaño por ETE 2D y 3D	—	—	—	2cm
Visualización vegetación en catéter HD por ETT	No	Sí	No	No
Visualización vegetación en catéter de HD por ETE 2D y 3D	—	—	—	Sí
Localización vegetación por ETT 2D ^b	AD/VT	AD/CT	AD/VAo	AD?
Localización vegetación por ETE 2D y 3D	—	—	—	AD/CT
FE <50%	No	Sí	Sí	No
Hipertrofia ventricular izquierda	Sí	Sí	Sí	Sí
Dilatación ventricular derecha	Sí	No	No	No
Insuficiencia valvular moderada a severa	Tricúspide	Mitral	Aórtica	No
Número de comorbilidades presentes	4	4	3	3
Gérmens productor E.I. ^c	SAMR	Stenotrophomonas maltophilia	Cándida sp	Cándida famata
Fallece	Sí	Sí	Sí	No

a. No se realizó ETE.

b. AD: aurícula derecha, VT: válvula tricúspide, CT: catéter de HD, VAo: velos aórticos.

c. SAMR, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

bos grupos; en los pacientes con E.I.-CHD se aislaron Cándida (50%), Bacilos Gram negativo (*Stenotrophomonas maltophilia*) (25%) y SAMR (25%). En cambio, en el grupo control fueron aislados: *Enterococcus faecalis* (25%), *Streptococcus viridans* (12.5%), *Streptococcus*

spp (6.25%), *Staphylococcus aureus* (6.25%), *Streptococcus* grupo C (6.25%), *Abiotrophia defectiva* (6.25%) y *Streptococcus pneumoniae* (6.25%), predominando claramente los Gram positivos con 68.75%. Sin embargo, en 31.25% de los casos se obtuvieron hemocultivos

Figura 1. Características clínicas en los 2 grupos estudiados, comorbilidades, evolución y microorganismo aislado.

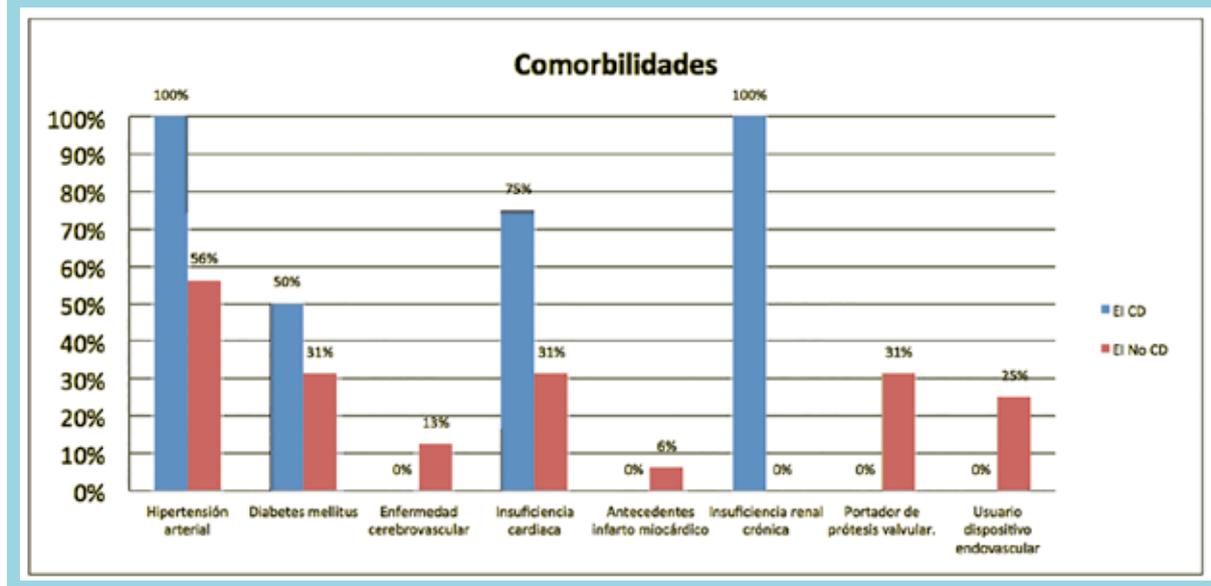
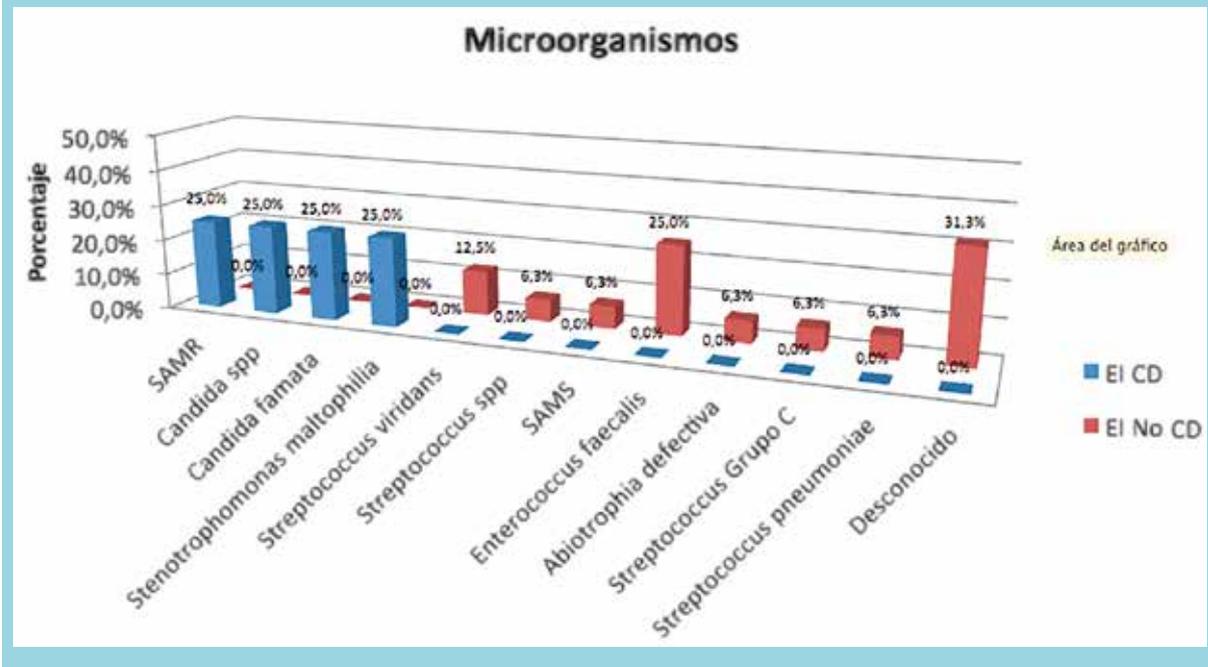




Figura 2. Hallazgos microbiológicos en la E.I. asociada a catéter y la no asociada a catéter



negativos (Figura 2; Tabla 2). Con respecto a los hallazgos ecográficos, en los pacientes con E.I.-CHD la localización más frecuente de las vegetaciones correspondió a la pared de AD, sitio de impacto del jet del CHD en un 100%, seguida por CHD 50%, tricúspide 25% y aórtica 25% (Tablas 3 y 4). Mientras, las válvulas afectadas en pacientes del grupo control corresponden a un 75% en

válvula aórtica y un 25% en válvula mitral. En sólo un paciente (6,25%) se desconoce la zona afectada. Dentro de las complicaciones, en el grupo de E.I.-CHD, la mitad de los pacientes presentó disfunción sistólica e insuficiencia valvular, mientras que en el grupo control fue predominante la insuficiencia valvular (62,5%) seguida por la perforación de velo (25%).

Imagen 1. ETT eje apical 4 cámaras.



Vegetación por SAMR de gran tamaño en velos tricuspídeos..
Veg: Vegetación; AD: Aurícula derecha; AI: Aurícula izquierda; VI: Ventriculo izquierdo; VD: Ventriculo derecho.

Imagen 2. ETT eje subxifoideo.



Vegetación por SAMR tanto en desembocadura vena cava inferior como en velos tricuspídeos.
Veg: Vegetación; AD: Aurícula derecha; AI: Aurícula izquierda; VCI: Vena Cava Inferior.



Discusión:

La E.I. es una entidad con una mortalidad elevada. Las cifras nacionales muestran una mortalidad de 26.1% y que, en algunos subgrupos, puede llegar hasta 50%¹. Pacientes en hemodiálisis crónica (HDC) tienen un riesgo significativamente mayor para desarrollar E.I. En Estados Unidos la incidencia de E.I. en pacientes en HD es de 308 por 100.000 pacientes al año². Hasta el 31 de Agosto de 2014 en Chile se encontraban 18.160 pacientes en HDC y en la región de Antofagasta la cifra es de 594 pacientes³. En Chile se utilizan 3 tipos de accesos: fístulas arteriovenosas (FAV), catéter (transitorio o permanente) y fístula (con prótesis Gorotex o injerto). Del total de pacientes en HD en Chile, 2.720 (20,2%) presentan catéter, de los cuales 484 (3,6%) son transitorios y 2.236 (16,6%) son permanentes³. El rango de infección de los catéteres tunelizados es de 14 a 54%¹⁰ y tiene unas 6,9 veces mayores probabilidades de muerte por todas las causas y aquellas relacionadas con la infección, en comparación con los pacientes que usan otros accesos.⁴ Un extenso estudio en E.I. asociada a catéter⁸ encontró que los pacientes presentaban alta comorbilidad, pudiendo ocurrir en ausencia de enfermedad valvular. E.I. mecanismo sería por un daño al endocardio por presencia del catéter; además, las vías de HD tendrían mayores tasas de infección sistémica. También existiría una asociación entre el desarrollo de E.I. del lado derecho y la presencia de la punta de un catéter cerca o en la AD y en 2/3

Imagen 3. ETT Eje apical 4 cámaras.



Vegetacion en pared AD por bacilo Gran negativo *Stenotrophomonas maltophilia*.

Veg: Vegetación; AD: Aurícula derecha; AI: Aurícula izquierda; VI: Ventrículo izquierdo; VD: Ventrículo derecho.

de los casos de E.I asociada a catéter ésta fue del lado derecho⁸. El ETE mostró lesiones que no fueron detectadas por ETT. Los catéteres de HD que requieren un alto flujo idealmente deben ubicarse en la parte superior de la AD⁸. La endocarditis de cavidades derechas representa entre el 5 y 10% del total de casos de endocarditis¹¹. Situaciones predisponentes son: adicción a drogas por vía parenteral (muy poco frecuente en Chile) y en especial los VIH seropositivos con enfermedad avanzada¹⁶, portadores de dispositivos intracardiacos, catéteres venosos centrales²⁶ (CVC) y cardiopatías congénitas. La válvula

Imagen 4. ETT eje apical de 3 cámaras.



Gran vegetación en velo Aórtico por *Cándida Sp.*
Veg: Vegetación; AI: Aurícula izquierda; VI: Ventrículo izquierdo.

Imagen 5. ETT eje corto paraesternal izquierdo.



Gran vegetación Aortica y posible gran vegetación pared AD por *Candida Sp.*
Veg: Vegetación; AI: Aurícula izquierda; AD: Aurícula derecha; Aa: Aorta; TSVD: Tracto Salida Ventrículo Derecho; VT: Valvula Tricuspid.



Imagen 6A. ETE 2D visión bicava.



Vegetación por *Candida Famata* en punta CHD dentro de la parte superior AD ingresando por VCS, vegetación pared AD cerca desembocadura VCI en región impacto flujo del jet CHD.

Veg: Vegetación; AD: Aurícula derecha; C: Catéter; VCS: Vena cava superior; AI: Aurícula izquierda; VCI: Vena cava inferior.

Imagen 6B. ETE 3D visión bicava.



Vegetación por SAMR tanto en desembocadura vena cava inferior como en velos tricuspídeos.

Veg: Vegetación; AD: Aurícula derecha; C: Catéter; VCS: Vena cava superior; AI: Aurícula izquierda; VCI: Vena cava inferior; SIA: Septum interauricular.

tricúspide es el lugar preferido de asentamiento, siendo el *Staphylococcus aureus* el organismo más habitual⁸⁻¹⁰. En Chile, la HD como comorbilidad está presente en el 12,6% y los catéteres como condición predisponente en el 6,3%¹. La mortalidad global en E.I de cavidades derechas es más baja, pero muy variable dependiendo del subgrupo que se trate, fluctuando desde un 4% hasta un 66%¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶. En nuestro estudio, la ETT en todos los casos detectó vegetaciones en la pared de la AD alrededor de la región de la desembocadura de la VCI. La ETT no permitió aclarar el mecanismo de daño, pero al realizar la ETE 2D y 3D, ésta última permite visualizar en una sola imagen la AD completa y verla de diferentes ángulos y cortes, mostrando que la dirección del jet del catéter de diálisis es directa hacia donde asienta la vegetación, planteándose así que el mecanismo de injuria es por impacto del jet en la pared de la AD provocando el daño del endocardio, trombosis y posterior colonización por el germen. Se insiste en la alta mortalidad entre la asociación de E.I y la presencia de catéter de HD, y en

la necesidad de mantener una alta sospecha, pues un manejo precoz pudiese cambiar su evolución. Se debe tener en cuenta que, en este grupo de pacientes, la mortalidad pudo verse influenciada también por ser más añosos, con alta comorbilidad y con infección por microorganismos más agresivos.

Conclusión

A pesar del escaso número de pacientes, se observó en este grupo que la E.I.-CHD tiene una alta mortalidad, que los gérmenes aislados son poco habituales y asociados a peor evolución. Los hallazgos nos permiten inferir que el mecanismo de daño de los CHD es doble; por un lado, el traumatismo directo del catéter sobre la pared (local) y, por otro, el impacto del flujo del jet sobre la pared de la AD durante la diálisis (a distancia), que en esta serie es la más frecuente. El ETE 2D y 3D, permitió un estudio más exhaustivo, con detección de lesiones no evidenciadas por ETT.



Referencias

1. OYONARTE M, MONTAGNA R, BRAUN S, ROJO P, JARA J, CERECEDA M, et al. Endocarditis Infecciosa: Morbimortalidad en Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1517-1528
2. DANIEL J SEXTON. Epidemiology, risk factors and microbiology of infective endocarditis. 2011 UpToDate.
3. BADAL H. XXXIV Cuenta de hemodiálisis crónica (HDC) en Chile. Sociedad de Nefrología de Chile. 2014
4. Allon HYPERLINK "http://www.uptodate.com/contents/tunneled-cuffed-hemodialysis-catheter-related-bacteremia/contributors" M HYPERLINK Tunneled, cuffed hemodialysis catheter related bacteremia. 2013 UpToDate
5. BESARAB A, WORK J. 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations, Vascular Access. National Kidney Foundation, Inc. Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases*, 2006; 48: S177.
6. AGUINAGA A, DEL POZO J. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *NefroPlus* 2011;4:1-10
7. ÁLVAREZ M. Accesos vasculares en hemodiálisis. Valdivia, Mayo 2007.
8. CHRISOHERIS M, LIBERTIN C, RONAN G, ALI, GHANTOUS A, BEKUIA, DONOHUE T. Endocarditis Complicating Central Venous Catheter Bloodstream Infections: A Unique Form of Health Care Associated Endocarditis. *Clin. Cardiol.* 2009;32:E48-54
9. CASAS R, RIVERO M, CONTRERAS M, MARTÍNEZ A, CRESPO R, MUÑOZ I. Estudio de flujos y eficacia de los catéteres tunelizados durante la hemodiálisis. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario RE.I.na Sofía. Córdoba. Comunicaciones Presentadas al XXVIII Congreso Nacional de la SEDEN
10. BEATHARD GA. Management of Bacteremia Associated with Tunneled-Cuffed Hemodialysis Catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 1045-1049.
11. SHI-MIN YUAN. Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:199-218.
12. EVANGELISTA A, GONZALEZ-ALUJAS MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614-617.
13. TSAI, CHIH-CHAN LIN, CHIH-HSING HSU, WEI-TING LI, LI-JEN LIN, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2009; 43: 318-323.
14. HABIB G, BADANO L, TRIBOUILLOY C, VILACOSTA I, ZAMORANO JL, GALDERISI M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis *European Journal of Echocardiography*. 2010;11:202-219.
15. LI JS, SEXTON DJ, MICK N, NETTLES R, FOWLER VG JR, RYAN T, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Disease* 2000; 30: 633-8.
16. WILSON L, THOMAS D, ASTEMBORSKI J, FREEDMAN T, AND VLAHOV D. Prospective Study of Infective Endocarditis among Injection Drug Users. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;185:1761-6.
17. KORT S, STONY BROOK. Real-time 3-Dimensional Echocardiography for Prosthetic Valve Endocarditis: Initial Experience. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:130-139
18. NAQVI T, RAFIE R, GHALICHI M. Real-Time 3D TEE for the Diagnosis of Right-Sided Endocarditis in Patients With Prosthetic Devices. *JACC: Cardiovascular imaging*, 2010; 3: 325
19. MARTÍN-DÁVILA P, NAVAS E, FORTUN J, MOYA JL, COBO J, PINTADO V, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J*. 2005;150:1099-106.
20. CACOUB P, LEPRINCE P, NATAF P, HAUSFATER P, DORENT R, WECHSLER B, et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;82:480-4.
21. KLUG D, LACROIX D, SAVOYE C, GOULLARD L, GRANDMOUGIN D, HENNEQUIN JL, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098-107.
22. NIWA K, NAKAZAWA M, TATENO S, YOSHINAGA M, TERAJ M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*. 2005;91:795-800.



23. DI FILIPPO S, DELAHAYE F, SEMIOND B, CELARD M, HENAINE R, NINET J, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92:1490-5.
24. LI W, SOMERVILLE J. Infective endocarditis in the grownup congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J*. 1998;19:166-73.
25. YOSHINAGA M, NIWA K, NIWA A, ISHIWADA N, TAKAHASHI H, ECHIGO S, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:114-8.
26. MANCINI L, GODOY G, MUJICA C, KOCIUBINSKY P, POTTITO M, CORSIGLIA D, et al. Epidemiología de la endocarditis infecciosa derecha. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002; 31: 309-31



Aporte de la ecocardiografía tridimensional en el diagnóstico y manejo de la endocarditis infecciosa. Experiencia clínica

Julián Vega¹, Luigi Gabrielli^{1, 2}, Samuel Córdova¹, María Cecilia Muñoz¹, Paul McNab¹,
Rodrigo Saavedra¹, Ricardo Zalaquett^{1, 2}.

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

2. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Sin apoyo financiero

Recibido el 1 de diciembre 2017 / Aceptado 16 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 232 - 238

El diagnóstico ecocardiográfico (eco) de la endocarditis infecciosa ha tenido una evolución vertiginosa, destacando el desarrollo de la ecocardiografía transesofágica (ETE), la imagen armónica y la ecocardiografía tridimensional (Eco 3D), tecnologías que han incrementado su capacidad diagnóstica. Presentamos una serie de endocarditis donde el Eco 3D tuvo un rol importante. **CASO 1:** Hombre de 18 años, antecedente remoto de artritis séptica y deterioro de capacidad funcional asociado a soplo de insuficiencia mitral. La ecocardiografía transtorácica (ETT) objetivó leve dilatación ventricular izquierda e insuficiencia mitral severa, el Eco 3D identificó una perforación circular en el velo anterior mitral, logrando la reparación valvular con un parche de pericardio. **CASO 2.** Hombre de 29 años, con absceso dental reciente, se presenta en shock séptico, el ETT y ETE mostraron una válvula

aórtica bicúspide (VAB) con insuficiencia severa y un absceso del velo anterior mitral. El Eco 3D identificó una perforación del velo no rafial, se realizó un doble recambio valvular. **CASO 3:** Hombre de 61 años, con antecedente previo de endocarditis y VAB. Consulta por estado infeccioso. El ETT y ETE informaron insuficiencia aórtica moderada asociado a insuficiencia mitral severa, el eco 3D identificó prolapso del segmento P3 de la válvula mitral, ayudando a programar su reparación. **CASO 4.** Mujer de 78 años, con diagnóstico de endocarditis mitral protésica, el Eco 3D objetivó un absceso peri-protésico posterior de 16 mm, siendo referida a cirugía.

El Eco 3D aporta información complementaria en diversos escenarios de la endocarditis, tales como: perforaciones valvulares, compromiso peri-anular, endocarditis protésica, optimizando su manejo.

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



Added value of three-dimensional echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. Clinical experience.

The echocardiographic diagnosis of infective endocarditis has evolved in a vertiginous manner. Among its main hallmarks are; the development of transthoracic echocardiography (TTE), harmonics imaging and three-dimensional echocardiography (3D Echo), thereby enhancing its diagnosis capability. The following endocarditis cases revealed the usefulness of 3D Echo. **CASE 1.** 18 year-old male, past history of septic arthritis, refers decline in functional capacity associated with a mitral regurgitation murmur. Transthoracic echocardiography (TTE) pictured a mildly dilated left ventricle and severe mitral regurgitation. 3D Echo identified a circular perforation of the anterior mitral leaflet; successful mitral valve repair was accomplished. **CASE 2.** 29 year-old male, with recent dental abscess, presents in septic shock. TTE and TEE portrayed a bicuspid aortic valve (BAV) with severe regurgitation along with an

abscess of the anterior mitral valve leaflet. 3D Echo showed a perforation of the non-fused aortic leaflet; double valve replacement was uneventfully performed. **CASE 3.** 61 year-old male, with remote history of endocarditis and BAV, evaluated with TTE and TEE due to sepsis, depicting moderate aortic regurgitation and P3 prolapse with rupture chordae and severe mitral regurgitation. Based on the 3D Echo data the mitral valve was repaired and the aortic valve replaced. **CASE 4.** 78 year-old woman with prosthetic mitral valve endocarditis, 3D Echo allowed complete visualization of a 16 mm diameter posterior abscess, being referred to surgery. Thus, 3D Echo has added value in several endocarditis scenarios such as; leaflet perforations, periannular involvement, prosthetic valve endocarditis, improving its management.

MesH (Key words): Endocarditis, echocardiography, three-Dimensional

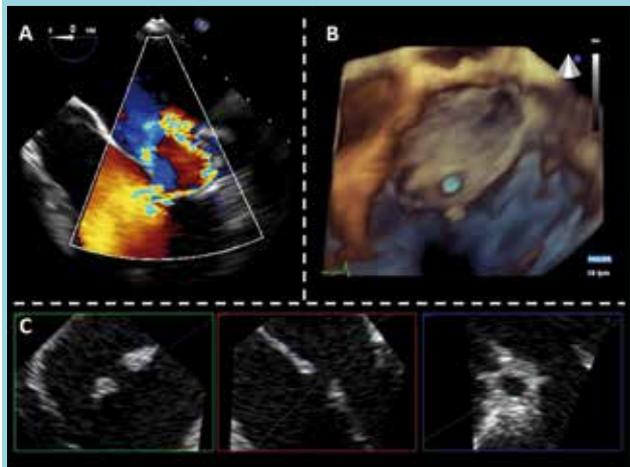
Introducción:

El diagnóstico imagenológico de la endocarditis infecciosa y de sus complicaciones ha tenido una vertiginosa evolución, experimentando una total transformación desde el primer reporte ecocardiográfico de las vegetaciones valvulares por James Dillon en 1973¹ hasta la actualidad. Dentro de sus principales hitos se pueden nombrar; a final de la década de 1980 el desarrollo de la ecocardiografía transesofágica (ETE), seguido de la incorporación de la imagen armónica y a comienzos de los años 2000 la llegada de la ecocardiografía tridimensional (Eco 3D). Esta tecnología permitió una integración espacial total de las estructuras cardíacas, aspecto notable para una técnica basada en ultrasonido. En consecuencia, la ecocardiografía ha conquistado un rol protagónico en las guías clínicas de endocarditis para todas las facetas de la enfermedad²; establecer diagnóstico de la patología y de sus complicaciones, determinar pronóstico, guiar el manejo y seguimiento. A continuación, presentamos una serie de casos e imágenes de pacientes con endocarditis infecciosa manejados en nuestra institución y donde el Eco 3D tuvo un importante rol.

CASO 1. Hombre de 18 años, caso reportado previamente³, con antecedente remoto de artritis séptica de rodilla. Consulta por deterioro de la capacidad funcional durante los últimos 2 años. El examen físico pesquiza soplo de insuficiencia mitral. La ecocardiografía transtorácica (ETT) muestra leve dilatación ventricular izquierda con función sistólica conservada, asociado a insuficiencia mitral severa con jet de recorrido muy excéntrico, sin lograr esclarecer su etiología. Se efectuó un ETE (Figura 1, Panel A) obteniendo volúmenes en 3D de la válvula mitral, mediante "zoom 3D" y 3D en tiempo real, optimizando los parámetros para obtener >12 volúmenes por segundo (Figura 1, Panel B). La reconstrucción multiplanar (MPR) de la válvula mitral (Figura 1, Panel C) permitió identificar una perforación circular de 6 x 6 mm, localizada en el cuerpo del segmento medio del velo anterior mitral (A2), con margen de 3 mm hacia el borde libre del velo. Se evaluó en conjunto con el equipo de cirugía cardíaca, interpretando dicha lesión como una secuela de endocarditis. En base a los hallazgos del Eco 3D se estimó una alta posibilidad de reparación. La cirugía cardíaca corroboró lo descrito por el Eco 3D (Figura 2, Panel E y F), logrando la reparación valvular mediante un parche de pericardio (Figura 2, Panel D). La evolución fue satisfactoria y el ETE de control al año descartó insuficiencia valvular residual.

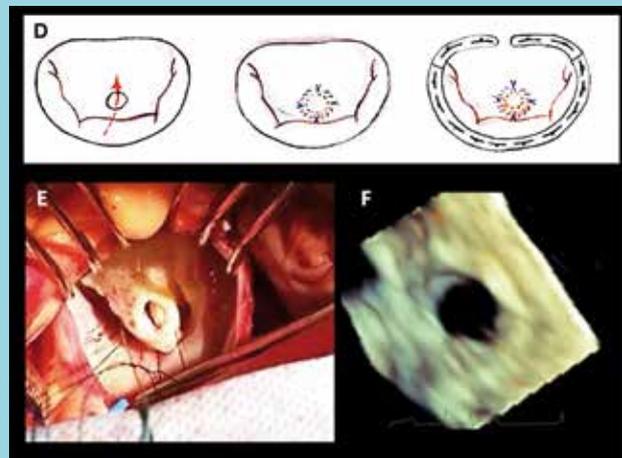
APORTE DEL ECO 3D: El Eco 3D tiene mejor rendi-

Figura 1. ETE, Eco 3D y reconstrucción multiplanar (MPR) de la válvula mitral.



PANEL A: ETE medio esofágico a 0° con Doppler color. Se observa un jet de regurgitación originado en A2 con una gran zona de PISA espontáneo (Nyquist de 60 cm/s) dirigido hacia el velo posterior. **PANEL B.** 3D en tiempo real de la válvula mitral, se ha recortado el velo posterior y se observa la perforación circular en el segmento medio del velo anterior mitral con un margen de 3 mm hacia el borde libre. **PANEL C.** Planos de la reconstrucción multiplanar (MPR) de la válvula mitral, en verde y rojo se observan planos ortogonales de la perforación que permiten su correcta medición: 6 x 6 mm. Información complementaria disponible en <http://ecocardio.cl/pmitral.html>

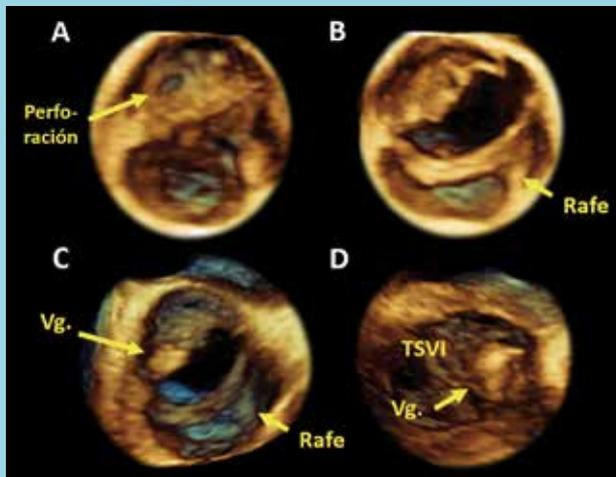
Figura 2. Hallazgos intraoperatorios y reparación valvular mitral.



PANEL D: Esquema de la lesión y de su reparación con un parche de pericardio más anuloplastia con anillo. **PANEL E:** Imagen del intraoperatorio demostrando la perforación circular del segmento A2. **PANEL F:** Imagen 3D con zoom de la perforación. Información complementaria disponible en <http://ecocardio.cl/pmitral.html>

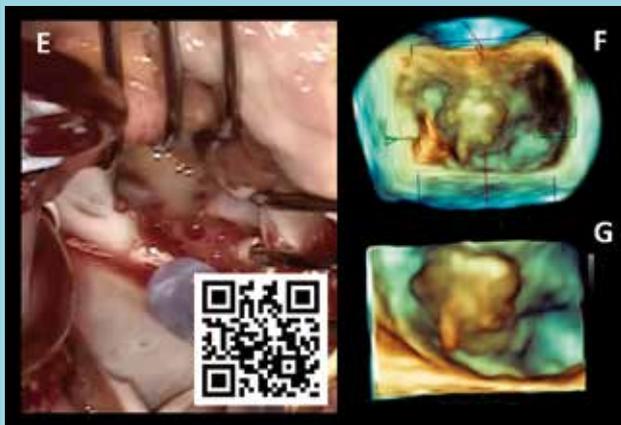


Figura 3. Eco 3D de la válvula aórtica.



PANEL A. Eco 3D de la VA vista desde la cara aórtica en diástole, se observa una perforación circular en el velo no rafial. **PANEL B.** Eco 3D de la VA vista desde la cara aórtica en sístole, se identifica el rafe en posición posterior y la apertura en “ojo” de la válvula. **PANEL C.** Eco 3D de la VA vista desde la cara ventricular. Se identifica adherido al borde libre del velo no rafial una vegetación (vg.) que se observa en el **PANEL D.** Prolapsando al tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en diástole.
TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo. Vg: Vegetación.

Figura 4. Absceso de la válvula mitral.



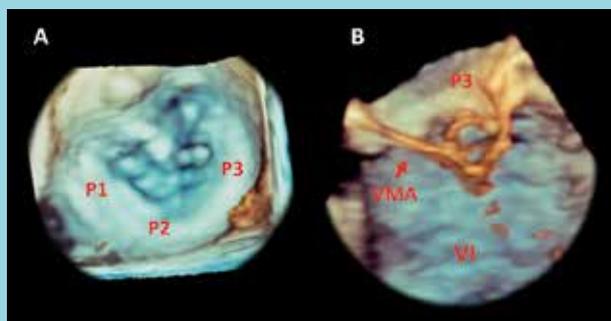
PANEL E. Imagen del intraoperatorio, visión desde un acceso transeptal ampliado, exponiendo la cara auricular de la válvula mitral que presenta un absceso en el velo anterior. **PANEL F.** Eco 3D de la válvula mitral “EN FACE” que permite delimitar el absceso y localizarlo sobre A1 y A2. **PANEL G.** Eco 3D con zoom sobre el absceso lo que otorga una mayor resolución temporal y espacial.
Video con información complementaria disponible escaneando el código QR de la imagen.

miento para diagnosticar perforaciones valvulares, permitiendo además presentar la lesión valvular al equipo de cirugía desde una perspectiva familiar (vista “EN FACE” de la válvula mitral).

CASO 2. Hombre de 29 años, sin antecedentes morbidos. Con terapia reciente por absceso dental, relata estado infeccioso de 1 mes de evolución. Consulta en regulares condiciones generales, taquicárdico, mal perfundido, el examen físico objetiva soplo de insuficiencia aórtica. El ETT y ETE muestran: ventrículo izquierdo de tamaño normal con aspecto hiperdinámico, válvula aórtica bicúspide por fusión de velos coronarios, identificando una vegetación de 2 cm adherida al borde libre del velo no rafial, asociado a insuficiencia severa por un jet de recorrido excéntrico, cuyo mecanismo no fue posible establecer por ecocardiografía bidimensional (Eco 2D). La válvula mitral presentaba en su velo anterior hacia los segmentos A1 y A2 por su cara auricular una zona de engrosamiento heterogéneo de 16 x 11 mm compatible con un absceso, sin alteraciones funcionales al Doppler. El Eco 3D permitió aclarar el mecanismo de la insuficiencia aórtica, identificando una válvula bicúspide, con una perforación en el cuerpo del velo no rafial (Figura 3). Visualizando además una vegetación adherida al borde libre de dicho velo que prolapsaba hacia el tracto de salida en diástole (Figura 3, Panel C y D). Asimismo, el Eco 3D delimitó la localización y tamaño del absceso mitral (Figura 4, Panel F y G). La cirugía cardíaca confirmó los hallazgos descritos, realizando un doble recambio valvular con prótesis biológicas, con buena evolución postoperatoria.
APORTE DEL ECO 3D. El 3D permitió identificar el mecanismo de la insuficiencia aórtica (perforación) y delimitar el absceso mitral.

CASO 3. Hombre de 61 años, con antecedente de endocarditis tratada medicamente el año 2011, episodio en el que se diagnosticó una valvulopatía aórtica bicúspide con insuficiencia moderada. Consulta por 1 semana de deterioro de la capacidad funcional asociado a fiebre y calofríos. Se realiza ETT y ETE que informan; severa dilatación de cavidades cardíacas izquierdas con buena motilidad global del ventrículo izquierdo; válvula aórtica bicúspide por fusión de velos coronarios, con pequeños elementos móviles en el borde libre de sus velos e insuficiencia aórtica severa por un jet de recorrido excéntrico. La válvula mitral presentaba un prolapso de su velo posterior hacia el segmento medial con una posible

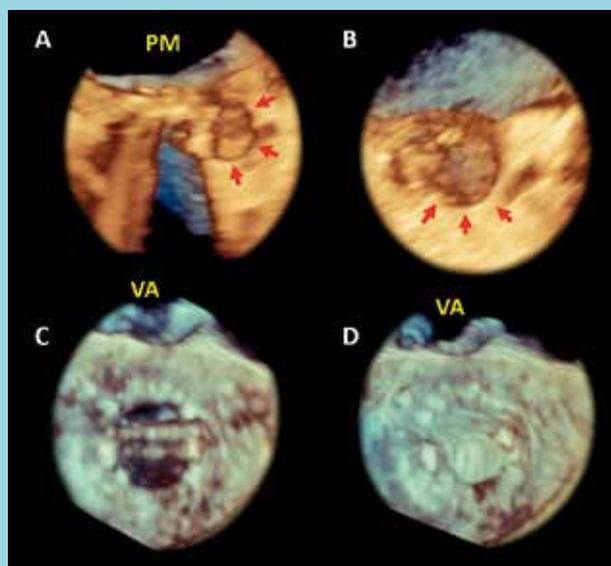
Figura 5. Eco 3D del prolapso de P3.



PANEL A. Eco 3D de la válvula mitral desde una visión "EN FACE" en sístole. Se observa el prolapso del segmento P3 asociado a una imagen de cuerda rota. **PANEL B.** Eco 3D de la válvula mitral desde una visión medial en sístole, se observa el prolapso en forma de "capucha" del segmento P3.

VI: Ventrículo izquierdo. VMA: Velo mitral anterior. P1: Segmento lateral del velo mitral posterior. P2: Segmento medio del velo mitral posterior. P3: Segmento medial del velo mitral posterior.

Figura 6. Eco 3D de la prótesis valvular mitral.



PANEL A: Eco 3D de la prótesis mitral, se ha recortado la prótesis desde su cara lateral observando la cavidad delimitada por el absceso (flecha roja). **PANEL B:** Eco 3D con zoom sobre el absceso peri-prótésico. **PANEL C.** Prótesis mitral bivalva con adecuado funcionamiento de sus discos, apertura completa y simétrica en sístole y en el **PANEL D.** Se observa el adecuado cierre diastólico.
PM: Prótesis mitral. VA: Válvula aórtica.

imagen de cuerda rota e insuficiencia severa. El Eco 3D permitió caracterizar de mejor forma la lesión, identificando una cuerda rota y el prolapso del segmento P3 que generaba una imagen tipo "capucha", que se encontraba perforada en su base, sitio desde donde se originaba

la insuficiencia (Figura 5). Se realizó recambio valvular aórtico con prótesis biológica y apoyado por los hallazgos del Eco 3D, se decidió reparar la válvula mitral mediante una resección cuadrilateral de P3 asociado a una plicatura más anuloplastia con anillo, logrando un buen resultado de la reparación.

APORTE DEL ECO 3D. El Eco 3D permitió identificar y caracterizar con mayor precisión el segmento valvular que presentaba el prolapso, permitiendo predecir y programar su reparación quirúrgica.

CASO 4. Mujer de 78 años, con antecedente de recambio valvular mitral con prótesis mecánica en 1994 por enfermedad de Barlow. Sin interurrencias hasta el año 2005 cuando consulta por cuadro infeccioso gastrointestinal asociado a bacteriemia por *Enterococcus faecalis*. Se amplió estudio con ETT y ETE que objetivaron adecuado funcionamiento protésico, el disco en posición posterior presentaba por su cara auricular una lesión filiforme hiper-móvil de 8 x 4 mm y el anillo se encontraba engrosado de forma difusa sobre su cara auricular. Se adquirió un volumen en 3D de la prótesis que permitió un análisis mediante el recorte en distintos planos, identificando en la región perianular hacia lateral y posterior una cavidad de 16 mm de diámetro con expansión sistólica y material heterogéneo en su interior. Lesión compatible con un absceso vaciado (pseudoaneurisma) a la cavidad ventricular y que se encontraba en estrecha relación con la arteria circunfleja y el seno coronario (Figura 6). Se indicó cirugía cardíaca, los hallazgos del intraoperatorio confirmaron lo evidenciado por el Eco 3D, reparando el defecto con un parche de pericardio e implantando una prótesis biológica, la evolución postoperatoria fue satisfactoria.

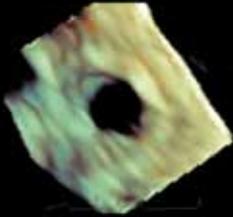
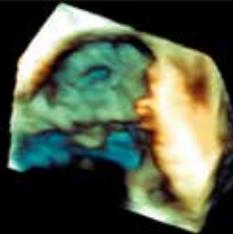
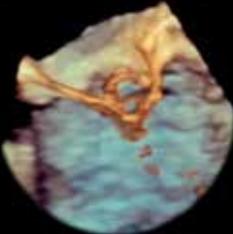
APORTE DEL ECO 3D. El Eco 3D permitió detallar confiablemente el tamaño y relaciones anatómicas del pseudoaneurisma, otorgando valiosa información al equipo quirúrgico.

Discusión:

El diagnóstico ecocardiográfico de endocarditis requiere la presencia de lesiones macroscópicas, dentro de ellas se encuentran las vegetaciones, que por su rápido movimiento requieren para su correcta visualización una técnica con alta resolución temporal como son el Eco 2D y el modo M. Sin embargo, dichos métodos tienen una limitada resolución espacial, aspecto donde el Eco 3D es altamente superior, permitiendo una mejor comprensión anatómica de las lesiones y sus estructuras relacionadas. Confiriendo un valor agregado al Eco 2D, especialmente cuando se



Tabla 1. Resumen del aporte del Eco 3D en cada caso.

CASO	LESIÓN	APORTE 3D	FASE	IMAGEN REFERENCIAL
1	Perforación velo anterior válvula mitral.	Identificación perforación Estimar posibilidad de reparación quirúrgica	Crónica	
2	Perforación válvula aórtica bicúspide, absceso de velo anterior mitral	Identificar mecanismo de la lesión	Aguda	
3	Rotura de cuerda y prolapso de velo posterior mitral (P3)	Predecir posibilidad de reparación	Crónica	
4	Pseudoaneurisma de prótesis mecánica mitral	Identificación y caracterización de la lesión	Aguda	

trata de detectar complicaciones de la endocarditis⁴. Exhibiendo superioridad en evaluar; segmentos valvulares comprometidos, compromiso perianular, dehiscencias protésicas, tamaño de las vegetaciones mejorando así la predicción del riesgo embólico⁵ y endocarditis de cables de dispositivos intracardiacos (permitiendo reconstruir y seguir todo el trayecto del cable comprometido). Además es superior en caracterizar lesiones destructivas como abscesos y perforaciones valvulares con un alto rendimiento⁶. Optimizando el manejo de dichas lesiones al lograr una mejor comunicación y comprensión de la anatomía por parte del equipo de cirugía cardíaca. Finalmente, se debe señalar que desde una perspectiva fisiopatológica la ecocardiografía realiza un diagnóstico

anatómico de la endocarditis, siendo esto un hecho tardío en el curso de la enfermedad⁷. Por este motivo nuevas técnicas de imágenes que realizan un diagnóstico a nivel molecular y celular como son el PET-CT han sido integrados de forma complementaria a la ecocardiografía en algoritmos multi-imagen^{4,5}, mejorando y anticipando el diagnóstico, especialmente en presencia de material protésico intracardiacos (marcapasos, desfibriladores, prótesis valvulares). No obstante lo anterior, seguirá siendo la ecocardiografía la piedra angular para la evaluación de pacientes con sospecha o diagnóstico de endocarditis, más aún con el apoyo de la Eco 3D, que aporta un valor agregado en todos los aspectos de la endocarditis y que se resume en la Tabla 1.



Referencias

1. DILLON JC, FEIGENBAUM H, KONECKE LL, DAVIS RH, CHANG S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J.* 1973;86:698–704.
2. HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES MJ, BONGIORNI MG, CASALTA JP, DEL ZOTTI F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal.* 2015; 36: 3075-3123.
3. VEGA J, CÓRDOVA S, MUÑOZ MC, GABRIELLI L, MCNAB P, SAAVEDRA R. Reparación de una perforación valvular mitral como secuela de endocarditis, aporte de la ecocardiografía tridimensional. *Rev Chil Cardiol.* 2016;35:163–168.
4. YONG MS, SAXENA P, KILLU AM, COFFEY S, BURKHART HM, WAN S-H, et al. The preoperative evaluation of infective endocarditis via 3-Dimensional transesophageal echocardiography. *Texas Hear Inst J.* 2015;42:372–376.
5. BERDEJO J, SHIBAYAMA K, HARADA K, TANAKA J, MIHARA H, GURUDEVAN S V., et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: A Real-Time 3-Dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:149–154.
6. THOMPSON KA, SHIOTA T, TOLSTRUP K, GURUDEVAN S V, SIEGEL RJ. Utility of three-dimensional transesophageal echocardiography in the diagnosis of valvular perforations. *Am J Cardiol.* 2011;107:100–102.
7. THUNY F, GAUBERT JY, JACQUIER A, TESSONNIER L, CAMMILLERI S, RAOULT D, et al. Imaging investigations in infective endocarditis: Current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:52–62.
8. WONG D, RUBINSHTEIN R, KEYNAN Y. Alternative cardiac imaging modalities to echocardiography for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2016;118:1410–1418.
9. MILLAR BC, HABIB G, MOORE JE. New diagnostic approaches in infective endocarditis. *Heart.* 2016;102:796–807.



Taquicardia ventricular como expresión de Distrofia Miotónica tipo 1

Wilfredo Navarrete¹, Germán Armijo², Rubén Aguayo³, Carlos Cisternas⁴

1. Becado Medicina Interna, Universidad de Chile-Hospital San Juan de Dios

2. Cardiólogo Intervencional, Hospital San Juan de Dios

3. Cardiólogo Electrofisiólogo, Hospital San Juan de Dios

4. Neurólogo, Hospital San Juan de Dios

Recibido el 11 de julio 2017 / Aceptado 14 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 239 - 243

Type I Myotonic Dystrophy presenting with Ventricular Tachycardia

A 48-year-old woman was brought to the emergency room with ventricular tachycardia that was eventually terminated by cardioversion. Clinical and neurologic evaluation, including electro-myography were highly suggestive of type I Myoto-

nic Dystrophy and genetical studies confirmed the diagnosis. A discussion about the diagnostic procedures and management of the disease, especially the associated ventricular tachycardia, is included.

Correspondencia:
Dr. Wilfredo Navarrete.
wilinavarrete@gmail.com

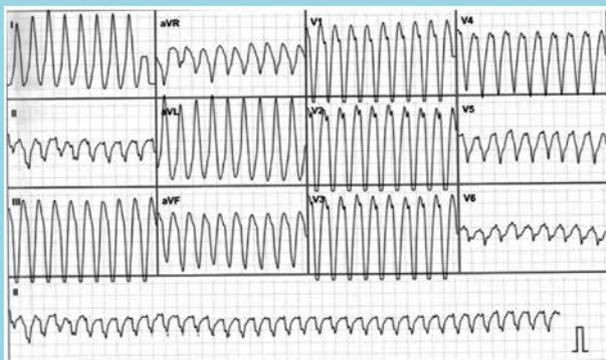


Introducción:

La Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1) o Enfermedad de Steinert es la distrofia muscular más frecuente en el adulto. Esta patología no es sólo una enfermedad muscular, sino un desorden sistémico multiorgánico caracterizado por debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio distal y compromiso cardíaco, que en algunos casos puede ser fatal. Se presenta el caso de una mujer que debuta con taquicardia ventricular y en cuyo interrogatorio diferido señala el antecedente de DM1.

Caso clínico: Mujer de 48 años traída al servicio de urgencia por sus familiares tras cuadro de 2 horas de evolución de dolor torácico opresivo iniciado en reposo, no irradiado, asociado a palpitaciones rápidas y posteriormente compromiso cuantitativo de conciencia. Ingresa normotensa, con taquicardia ventricular monomorfa a 220 por minuto (Figura 1), en sopor profundo (Glasgow Coma Score⁷). Se procede a intubación orotraqueal y se logra conversión a ritmo sinusal después de una cuarta cardioversión eléctrica hasta 200 J. El ECG post descarga demostró un ritmo sinusal a 102 lpm, conducción auriculoventricular normal, bloqueo completo de rama izquierda y QTc 408 ms (Figura 2). No se encontró alteración hidroelectrolítica subyacente y su coronariografía no demostró lesiones significativas.

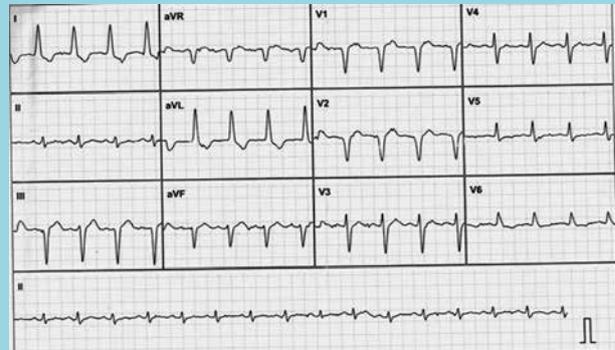
Figura 1.



Taquicardia regular de complejos QRS anchos, compatible con taquicardia ventricular: Complejos QRS con concordancia negativa en derivaciones precordiales y disociación auriculoventricular, observándose onda P en segundo complejo en aVR.

La paciente evoluciona clínicamente estable del punto de vista eléctrico y hemodinámico sin recurrencia de arritmias y logra ser extubada dentro de las primeras 24 hrs. Su ecocardiograma transtorácico demostró una

Figura 2.



Post cardioversión eléctrica se observa ritmo sinusal con conducción auriculoventricular conservada. Hipertrofia ventricular izquierda y bloqueo completo rama izquierda con alteraciones de la repolarización secundarias.

dilatación leve de aurícula izquierda, hipertrofia ventricular concéntrica leve y fracción de eyección (FEVI) levemente deprimida (50%).

En la reevaluación diferida el examen neurológico mostró ptosis palpebral bilateral sin oftalmoplejia y leve paresia de tercio inferior de la cara, sin dismacesia, además de atrofia muscular de predominio distal de 4 extremidades con paresia distal M4 y fuerza preservada a proximal. En el examen dirigido no se objetiva atrofia maseterina ni de temporales, disartria ni fenómeno miotónico evidente como tampoco alteraciones sugerentes de compromiso de primera motoneurona. Se rescata antecedente de enfermedad de Steinert diagnosticada a los 30 años de edad, tras estudio por paresia distal de extremidades inferiores. El estudio electrofisiológico confirmó el diagnóstico por presencia de descargas miotónicas.

Finalmente, se implanta un desfibrilador automático (DAI) DDD sin incidentes y egresa en buenas condiciones.

Con el objetivo de confirmar el diagnóstico y eventual consejo genético, se solicita estudio de repeticiones CTG en el gen DMPK con técnica de biología molecular, el cual resulta positivo con el alelo 2 con más de 50 repeticiones.

Discusión:

La Distrofia Miotónica (DM) es una entidad clínica y genéticamente heterogénea. Existen dos formas principales: DM1, conocida como enfermedad de Steinert y DM2, que presenta predominio de dolor muscular y paresia distal de extremidades, con manifestaciones sisté-



micas menos frecuentes y más leves que las del tipo 1. La prevalencia varía entre 1 en 7.400 a 1 en 10.700¹⁻³, pero la proporción exacta entre DM1 y 2 es desconocida. La DM1 es una patología autosómica dominante más frecuente en población caucásica y es producida por una expansión del trinucleótido CTG en la región del gen de la DMPK (Dystrophia Myotonica Protein Kinase) en el cromosoma 19q 13.3. Existe una correlación entre el número de repeticiones del trinucleótido y la severidad de la enfermedad, al igual que su debut a edades más tempranas, conocido como fenómeno de anticipación⁴. La fisiopatología no es comprendida completamente, pero la teoría más aceptada es que la expansión del trinucleótido del ARN (CUG) media un efecto dominante sobre otros genes no localizados en los loci de DM1, alterando la actividad de la proteína de unión al ARN. Esto resulta en un empalme alterado y función anormal de varios genes, incluyendo el BIN1, el canal de cloro muscular, receptor de insulina y la troponina T. Se produce, además, afectación del acople excitación-contracción⁴.

Como manifestaciones sistémicas, los individuos afectados por DM1 pueden presentar cataratas, deterioro cognitivo, hipoacusia neurosensorial, alopecia, alteraciones endocrinas como hipogonadismo, hipotiroidismo, hipogonadismo primario, atrofia testicular, infertilidad e insulino resistencia y anomalías en la conducción cardíaca con arritmias y bloqueos de conducción. Estas últimas son los principales determinantes de mortalidad en estos pacientes⁴. La Tabla 1 resume los principales tests diagnósticos sugeridos y el manejo respectivo.

La debilidad ocurre más frecuentemente en músculos faciales, elevador del párpado superior (lámina superficial), temporal, esternocleidomastoideo, músculos distales de antebrazo, músculos intrínsecos de la mano y dorsiflectores del tobillo. La facie es característica debido al patrón de debilidad muscular y el dolor muscular es muy frecuente. Habitualmente, la miotonía es importante en las etapas precoces de la enfermedad y es agravada por frío y estrés. Clásicamente, afecta la musculatura de la mano, y se evalúa solicitando al paciente que presione firmemente el dedo índice del examinador. Al haber miotonía, la relajación de los dedos es más lenta. Esta manifestación característica de la enfermedad es conocida como fenómeno miotónico⁵. La afectación gastrointestinal es común, pudiéndose presentar con dolor abdominal tipo cólico, constipación, diarrea y sintomatología de síndrome intestino irritable⁶.

La debilidad de la musculatura respiratoria lleva a una

Tabla 1 Evaluaciones clínicas y tests para el diagnóstico, seguimiento y manejo de pacientes con distrofia miotónica

Test	Frecuencia	Hallazgo anormal	Manejo
Diagnóstico genético	Evaluación inicial sólo para establecer diagnóstico	Repetición CTG	Consejo genético
Evaluación cardiológica: ECG, ecocardiograma, Holter de ritmo	ECG basal y luego anual. Holter en caso de arritmia sospechada clínicamente, pero no detectada en ECG estándar. Ecocardiograma en caso de clínica de disfunción miocárdica	Anormalidades cardíacas de conducción. Anomalías estructurales.	Consulta cardiológica y seguimiento. Considerar estudio electrofisiológico y DAL o marcapasos
Examen oftalmológico	Basal y luego cada 2 años	Catarata subcapsular posterior	Podría requerir cirugía
Capacidad vital forzada	Basal y luego anual	Disminución capacidad vital	Evaluación broncopulmonar
Evaluación de deglución	Basal en caso de disfagia sintomática y luego anual o según necesidad	Disfagia orofaríngea	Seguimiento por fonaudiología y nutricionista
Glicemia basal y hemoglobina glicosilada	Basal y luego anual	Intolerancia a la glucosa o diabetes	Manejo de diabetes

disminución de la capacidad vital y puede ocasionar hipoventilación alveolar. La anestesia general se puede asociar a falla respiratoria severa, debido a un aumento en la sensibilidad a sedantes, anestésicos y bloqueadores neuromusculares. Las principales causas de mortalidad están relacionadas a falla ventilatoria progresiva, muerte súbita cardíaca y procesos infecciosos en relación a trastornos de la deglución¹⁰.

Respecto a las complicaciones cardíacas, es necesario realizar una cuidadosa historia clínica, interrogando dirigidamente acerca de palpitaciones, síncope, disnea y sintomatología de insuficiencia cardíaca. El ECG estándar de 12 derivaciones debe realizarse anualmente y se debe solicitar Holter de ritmo de 24 horas cuando se sospechen arritmias que no se objetiven en el ECG estándar. Asimismo, se sugiere ecocardiograma en caso



de sospecha de disfunción miocárdica¹¹. Las anomalías de conducción resultan de la hipertrofia de miocitos, fibrosis, infiltración grasa focal e infiltración linfocítica, lo que puede ocurrir en cualquier lugar del sistema de conducción, incluido el sistema HisPurkinje¹³. La prolongación del PR afecta al 20-40% y el ensanchamiento del QRS ocurre en el 5-25%¹². Estas anomalías en la despolarización pueden producir la presencia de onda Q a pesar de no existir el antecedente de infarto. Los potenciales tardíos también son evidentes y estos resultan de una activación tardía del sistema HisPurkinje, más que por la propagación de potenciales de acción a través de focos de fibrosis. Dichos potenciales tardíos son considerados predictores de arritmias ventriculares.

Se pueden presentar también arritmias auriculares, siendo la fibrilación auricular, el flutter auricular y la taquicardia auricular las más comunes, afectando aproximadamente a un 25%¹². Las arritmias ventriculares son menos frecuentes, pero con un mayor potencial de muerte súbita. Se puede presentar como taquicardia ventricular monomorfa, taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular. Existen varios mecanismos que pueden generar estas arritmias, incluyendo la degeneración fibrograsa del miocardio o los fascículos, sirviendo como catalizadores de reentrada dentro de la pared ventricular o fascicular, respectivamente.

Los pacientes con DM1 están predispuestos además a taquicardia ventricular por reentrada rama-rama debido a la afectación del sistema de conducción. Esto genera un circuito de macroreentrada entre los fascículos izquierdo y derecho, lo que puede gatillar taquicardia ventricular monomorfa, síncope y muerte súbita.

Respecto a las bradiarritmias, la afectación del sistema de conducción distal puede generar bloqueo auriculoventricular que puede resultar en una falta de ritmo de

escape asociado y asistolía o fibrilación ventricular mediada por bradicardia.

Las anormalidades estructurales del miocardio son también frecuentes, encontrándose hipertrofia ventricular izquierda en un 20%, dilatación ventricular en el 19%, disfunción sistólica en 14%, anormalidades de motilidad segmentaria en el 11% y dilatación auricular izquierda en un 6%. La insuficiencia cardíaca es menos frecuente, encontrándose en el 2%⁸.

Las indicaciones para la implantación de marcapasos y DAI son controversiales, principalmente porque los estudios son limitados. Uno de los mayores estudios en DM1 sugiere que un intervalo PR mayor a 240 msegundos, un QRS mayor a 120 msegundos, un ritmo distinto al sinusal y un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado podrían implicar un aumento de la mortalidad. En estos casos existiría un beneficio en la implantación de marcapasos y/o DAI, por el riesgo de asistolia secundaria a bloqueo auriculoventricular o a taquiarritmias malignas¹².

No existe terapia específica que cambie la evolución natural de la enfermedad, por lo que el tratamiento es sintomático y enfocado a prevenir complicaciones.

Dependiendo del grado de compromiso y el fenotipo, la mayoría de los pacientes requieren evaluación cardiovascular, ventilatoria, oftalmológica y fonocardiográfica periódicas. Por lo que el seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario y con altos estándares profesionales¹⁰.

El caso ilustrado evidencia la importancia del conocimiento de esta patología, ya que el debut se podría producir por una arritmia maligna. En nuestra paciente se decidió la instalación de DAI como prevención secundaria de muerte súbita cardíaca, considerando el alto riesgo de recurrencia.



Referencias

1. MAGEE A, NEVIN NC. The epidemiology of myotonic dystrophy in Northern Ireland. *Community Genet* 1999; 2:179.
2. SICILIANO G, MANCA M, GENNARELLI M, ANGELINI C, ROCCHI A, LUDICE A, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet* 2001; 59:344.
3. NORWOOD FL, HARLING C, CHINNERY PF, EAGLE M, BUSHBY K, STRAUB V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132:3175.
4. THORNTON CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* 2014; 32:705.
5. AVARIA M, PATTERSON V. Myotonic dystrophy: relative sensitivity of symptoms signs and abnormal investigations. *Ulster Med J* 1994; 63:151.
6. BIRD TD. Myotonic dystrophy type 1. *GeneReviews*. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/ (Accessed on October 18, 2016).
7. WHITTAKER RG, FERENCZI E, HILTON-JONES D. Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1282.
8. BOUCHARD JP, COSSETTE L, BASSEZ G, PUYMIRAT J. Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: a retrospective study in 204 cases. *J Neurol* 2015; 262:285.
9. LUND M, DÍAZ LJ, RANTHE MF, PETRI H, DUNO M, JUNCKER I, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2014; 35:2158.
10. TURNER C, HILTON-JONES D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27:599.
11. BHAKTA D, LOWE MR, GROH WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J* 2004; 147:224.
12. GROH WJ, GROH MR, SAHA C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358:2688.
13. NGUYEN HH, WOLFE JT 3RD, HOLMES DR JR, EDWARDS WD. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Mar;11:662-71



Cambios electrocardiográficos asociados a hipopotasemia: Alteraciones del segmento ST imitando isquemia miocárdica de múltiples territorios

Lucrecia María Burgos¹, María Domínguez², Luciano Battioni³, Juan Pablo Costabel⁴, Marcelo Trivi⁵.

1. Residente de cardiología clínica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)
2. Residente de cardiología clínica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)
3. Jefe de residentes de cardiología clínica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)
4. Jefe de Servicio de emergencias del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)
5. Jefe de Servicio de cardiología clínica del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

No se declaran Conflictos de interés

Recibido el 19 de julio 2017 / Aceptado el 10 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 244 - 248

Se presenta el caso de un paciente de sexo femenino de 42 años sin antecedentes clínicos de relevancia, con hipopotasemia severa y cambios electrocardiográficos imitando isquemia miocárdica con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

Correspondencia:
Dra. Lucrecia María Burgos
lucreciamburgos@gmail.com



Electrocardiographic changes associated with hypokalemia: ST-segment abnormalities mimicking ischemia of multiple territories

A 42-year-old woman with no previous medical history developed severe hypokalemia. The ECG changes suggested multivessel coronary artery disease with ischemia in several territories

Key Words: hypokalemia, myocardial ischemia, electrocardiogram



Introducción:

Las alteraciones en los niveles de potasio séricos tienen efecto en la conducción de las células cardíacas y pueden llevar a cambios electrocardiográficos¹. Estos cambios incluyen alteraciones de la onda T y la onda U. Sin embargo, cambios difusos en el ST han sido descritos y deben ser diferenciados de isquemia subendocárdica difusa².

En muchas situaciones de la práctica clínica diaria, el diagnóstico diferencial con la isquemia miocárdica puede ser difícil, especialmente en casos donde las alteraciones del segmento ST son acompañadas por dolor precordial.

CASO CLINICO

Mujer de 42 años con antecedentes de hipertensión gestacional y cuadro de gastroenteritis aguda 5 días previos a la consulta. Consulta por palpitations, asociadas a náuseas y vómitos con dolor precordial de intensidad 2/10 de carácter punzante, modificado por los cambios de decúbito, sin irradiación, de una hora de duración. Al examen físico presentaba taquicardia de 110 lpm, PA 110/60, buena perfusión periférica sin signos de sobrecarga de volumen, soplo protosistólico de intensidad 2/6, mayor en área mitral, que irradia a axila, sin otros hallazgos positivos. El ECG inicial evidenció taquicardia sinusal, con supradesnivel del ST de 2 mm en

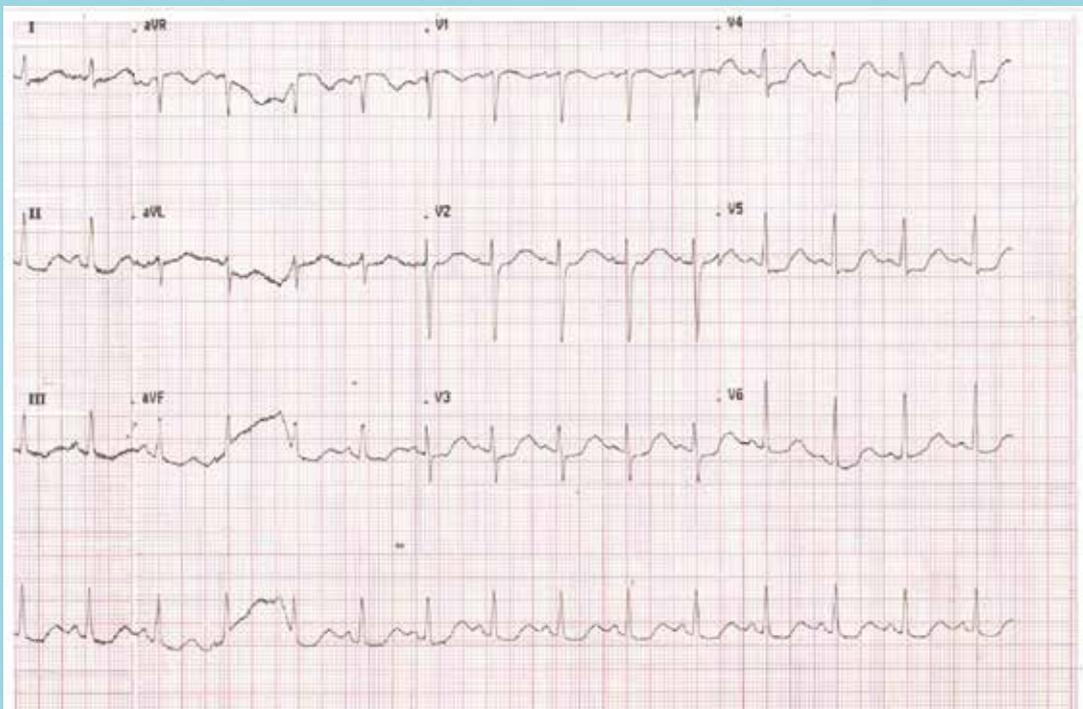
aVR y V1 e infradesnivel del ST difuso en el resto de las derivaciones de hasta 3 mm (Figura 1), y QT prolongado de 0,56ms. Dichas alteraciones no cambiaron luego de la administración de nitritos sublinguales. Un ecocardiograma transtorácico mostró función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, sin trastornos segmentarios de la motilidad parietal y sin valvulopatías. En el laboratorio de ingreso se evidenció K 2,8 mEq/l, y troponina T ultrasensible de 3 ng/L al ingreso y de 4 ng/L 3 hrs después.

Se realizó reposición rápida de K por vía endovenosa. El ECG seriado de control mostró normalización progresiva del segmento ST y descenso de la frecuencia cardíaca sin la administración de betabloqueantes ni vasodilatadores endovenosos (Figura 2).

Discusión:

La hipopotasemia es una emergencia médica y si no se resuelve rápidamente puede conducir a un paro cardíaco y respiratorio. Y tal como presenta la paciente, el intervalo QTc prolongado refleja una repolarización cardíaca anormal, que es un predictor de arritmia maligna. Dado que la hipopotasemia no tratada se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, es fundamental reconocer y tratar el trastorno de inmediato³.

Figura 1: ECG DE INGRESO



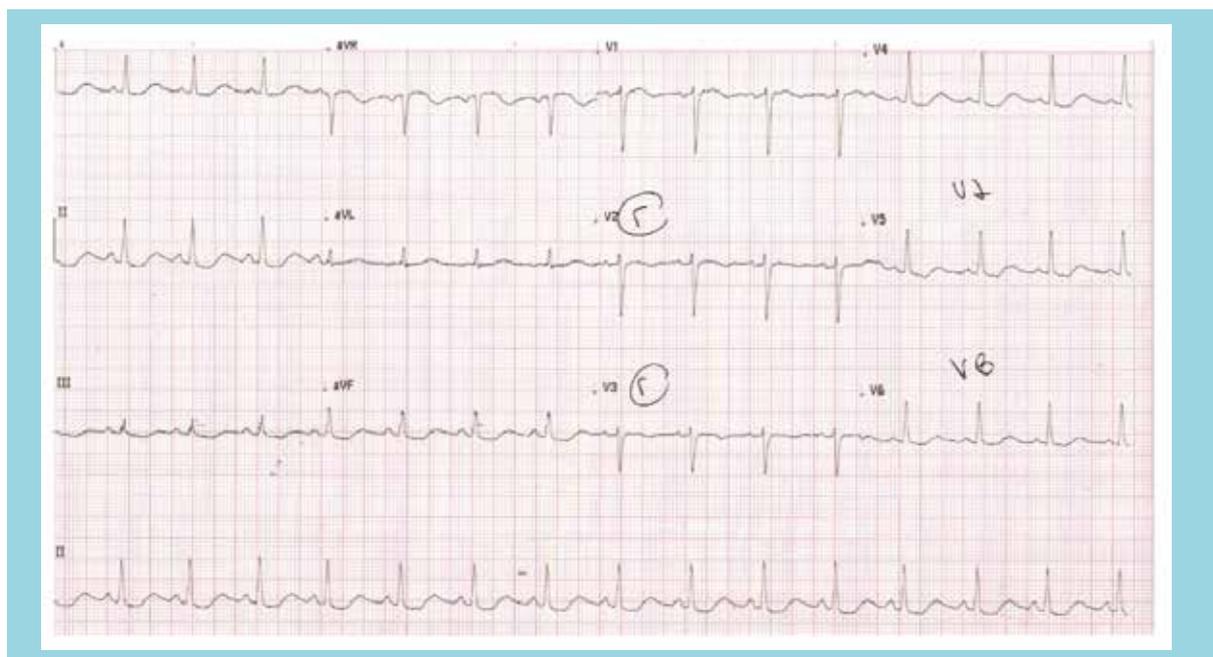
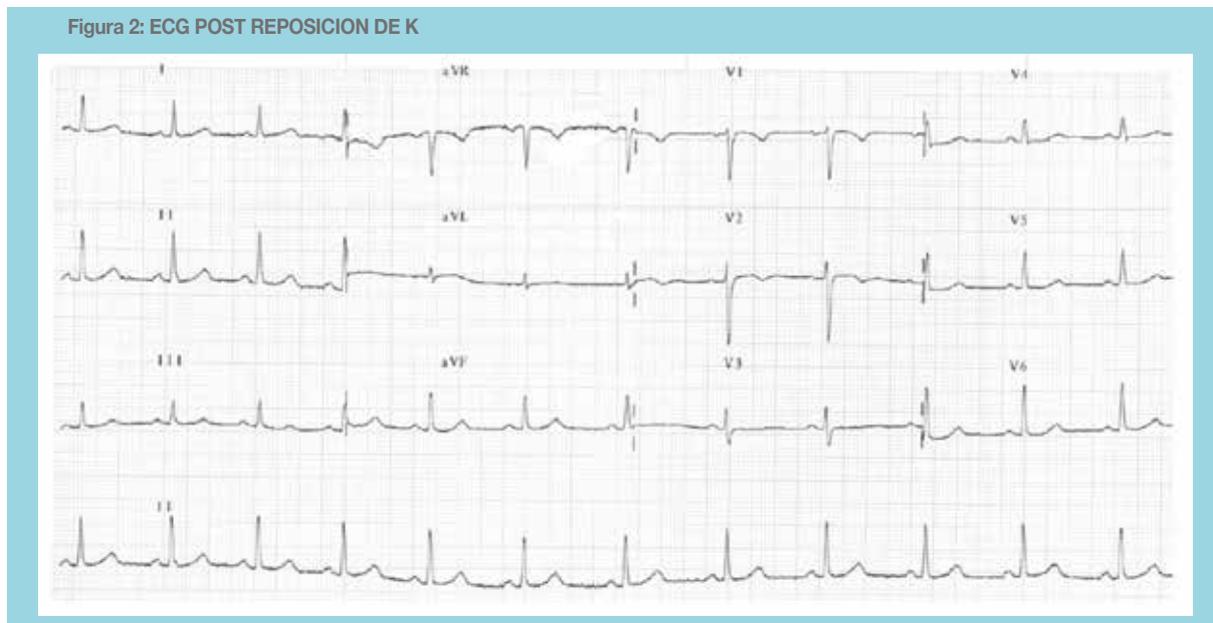


Figura 2: ECG POST REPOSICION DE K



Hay muchas causas, entre ellas la diarrea y el vómito, la reposición de líquidos inadecuada y las drogas, tales como diuréticos tiazídicos y del asa⁴.

El efecto de la hipopotasemia es aumentar el potencial de membrana en reposo, y aumentar la duración del potencial de acción y el periodo refractario, que son cambios potencialmente arritmogénicos.⁵

El diagnóstico electrocardiográfico de hipokalemia no complicada se basa en la depresión del segmento ST, una disminución de la amplitud de la onda T, ondas U prominentes y una relación onda U / onda T mayor

que^{12,7}. Otras alteraciones descritas son depresión del segmento ST^{2,8,9}. El patrón de las ondas U prominentes combinados con segmento ST deprimido y onda T aplanada se conoce como "efecto montaña rusa"⁷.

La depresión del segmento ST requiere una interpretación cuidadosa. Es importante distinguir no isquémico de depresión isquémica ST, que puede no ser una tarea fácil en la práctica clínica⁶. La depresión del segmento ST y la inversión de la onda T son alteraciones electrocardiográficas comunes. Conocer las diversas características morfológicas isquémicas y no isquémicas es



fundamental para un diagnóstico oportuno de isquemia miocárdica y alteraciones relacionadas con electrolitos o fármacos².

A diferencia de elevación del segmento ST, la depresión del segmento ST no localiza isquemia¹¹. Sin embargo, el alcance y la magnitud de la depresión del segmento ST se correlaciona con el grado y la severidad de la isquemia. De hecho, la depresión del segmento ST en ocho o más derivaciones, junto con elevación del segmento ST en las derivaciones aVR y V1, se asocia con una exactitud de predicción de 75% de enfermedad de tres vasos o del tronco de la arteria coronaria izquierda^{12,13,14}.

Nuestra paciente tenía depresión del segmento ST en derivaciones precordiales y supradesnivel del ST en

aVR, teniendo un gran parecido a las manifestaciones electrocardiográficas en la isquemia miocárdica. Los niveles normales de troponina y ecocardiograma sin trastornos de la motilidad parietal, y la respuesta al suplemento de potasio confirman que las anomalías en el ECG fueron secundarios a hipopotesemia severa.

Conclusión:

La hipopotasemia es una causa rara, pero bien conocida de la depresión ST con taquicardia¹⁰. La depresión del segmento ST y supradesnivel en aVR puede imitar la isquemia miocárdica. El diagnóstico diferencial puede ser difícil, sobre todo en los casos en que los cambios ST se acompañen con dolor precordial.

Referencias

1. DIERCKS DB, SHUMAIK GM, HARRIGAN RA, BRADY WJ, CHAN TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004; 27:153-160.
2. HANNA EB, GLANCY DL. ST-segment depression and T-wave inversion: Classification, differential diagnosis, and caveats. Review. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine.* 2011
3. RASTEGAR A, SOLEIMANI M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J.* 2001;77:759-764.
4. WEBSTER A, BRADY W, MORRIS F. Recognising signs of danger: ECG changes resulting from an abnormal serum potassium concentration. *Emerg Med J.* 2002;19:74-77.
5. HELFANT RH. Hypokalaemia and arrhythmias. *Am J Med.*1986;80:13-22.
6. PETROV DB. Severe Hypokalemia Masquerading Myocardial Ischemia. *Cardiol Res.* 2012;3:236-238
7. KHALID A, CLERK A, PATEL M. Severe ST depression due to hypokalemia mimicking ischaemia. *J Assoc Physicians India.* 2005;53:297
8. GLANCY DL, WANG WL. ECG of the month. Abnormal electrocardiogram in a woman with a urinary tract infection. Sinus rhythm, rate 82/minute. Sagging ST segments, low T waves, and prominent U waves suggest hypokalemia. *J La State Med Soc* 2007; 159:5-7.
9. SURAWICZ B, BRAUN HA, CRUM WB, KEMPERL, WAGNER S, BELLET S. Quantitative analysis of the electrocardiographic pattern of hypopotassemia. *Circulation* 1957; 16:750-763.
10. SINGH PM, KASHYAP L. Post-operative severe hypokalemia mimicking myocardial ischemia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 29(4): 567-568.
11. LI D, LI CY, YONG AC, KILPATRICK D. Source of electrocardiographic ST changes in subendocardial ischemia. *Circ Res* 1998; 82:957-970.
12. GORGELS AP, VOS MA, MULLENEERS R, DE ZWAAN C, BÄR FW, WELLENS HJ. Value of the electrocardiogram in diagnosing the number of severely narrowed coronary arteries in rest angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72:999-1003.
13. GLANCY DL. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *J La State Med Soc* 2002; 154:66-75.
14. YAMAJI H, IWASAKI K, KUSACHI S, MURAKAMI T, HIRAMI R, HAMAMOTO H, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1348-1354.



Desafío Diagnóstico

Hipertrofia ventricular izquierda con patrón de strain característico

Julián Vega¹, Samuel Córdova¹, Luigi Gabrielli^{1, 2}, Paul McNab¹, Rodrigo Saavedra¹.

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

2. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDIS), Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sin apoyo financiero

Recibido el 10 de diciembre 2017 / Aceptado 27 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 249 - 253

Left ventricular hypertrophy with a characteristic strain pattern

A 68 year-old male, with no past medical history, presented progressive shortness of breath on exertion and leg edema during the previous year. Transthoracic echocardiography depicted; severe left ventricular hypertrophy with mild systolic dysfunction (LVEF 50% biplane Simpson's method), severe

diastolic dysfunction and moderate left atrial enlargement. Left ventricular myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking was paramount for elucidating the differential diagnosis.

Key words: Left Ventricular Hypertrophy, speckle tracking echocardiography.

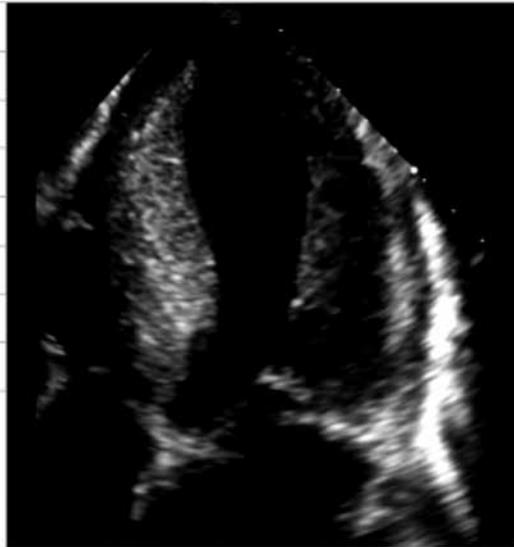
Correspondencia:
Dr. Julián Vega Adauy
julianvega@gmail.com



Hombre de 68 años, sin comorbilidades conocidas. Relata historia de 1 año de deterioro progresivo de la capacidad funcional hasta clase III NYHA, asociado a edema de extremidades inferiores. Se realiza una ecocardiografía transtorácica (EPIQ 7, Philips, Andover, MA, USA) describiendo; ventrículo izquierdo con severa hipertrofia concéntrica, disfunción sistólica global leve (FEVI 50% por Simpson biplano), disfunción diastólica tipo III (E/A 3.0, E/e' medial 42, E/e' lateral 31), dilatación auricular izquierda moderada (volumen biplano indexado 45 ml/m²), insuficiencia mitral y tricuspídea leves, hipertensión pulmonar (presión sistólica de arteria pulmonar 42 mmHg) y ventrículo derecho de tamaño y función normal (Tabla 1). Debido a la sospecha de una miocardiopatía restrictiva se realiza estudio de la deformación miocárdica mediante

el análisis del strain longitudinal por speckle tracking (bidimensional) del ventrículo izquierdo (VI). Para este fin se obtuvieron vista apicales de 4 cámaras, 3 cámaras y 2 cámaras que se procesaron mediante el software de cuantificación del movimiento cardíaco (CMQ Philips). Se objetivó una disminución del strain longitudinal global (S.L.G.) del VI: -12.3%. Para una mejor interpretación de la deformación, se graficó el valor de strain longitudinal máximo de cada segmento miocárdico del VI en un mapa polar compuesto por 17 segmentos (6 basales, 6 medios, 4 apicales y el ápex verdadero), el cual se muestra en la Figura 1. Dicho mapa polar permitió observar un patrón de strain característico, contribuyendo a orientar la etiología de la hipertrofia ventricular y que se presenta como desafío diagnóstico al lector.

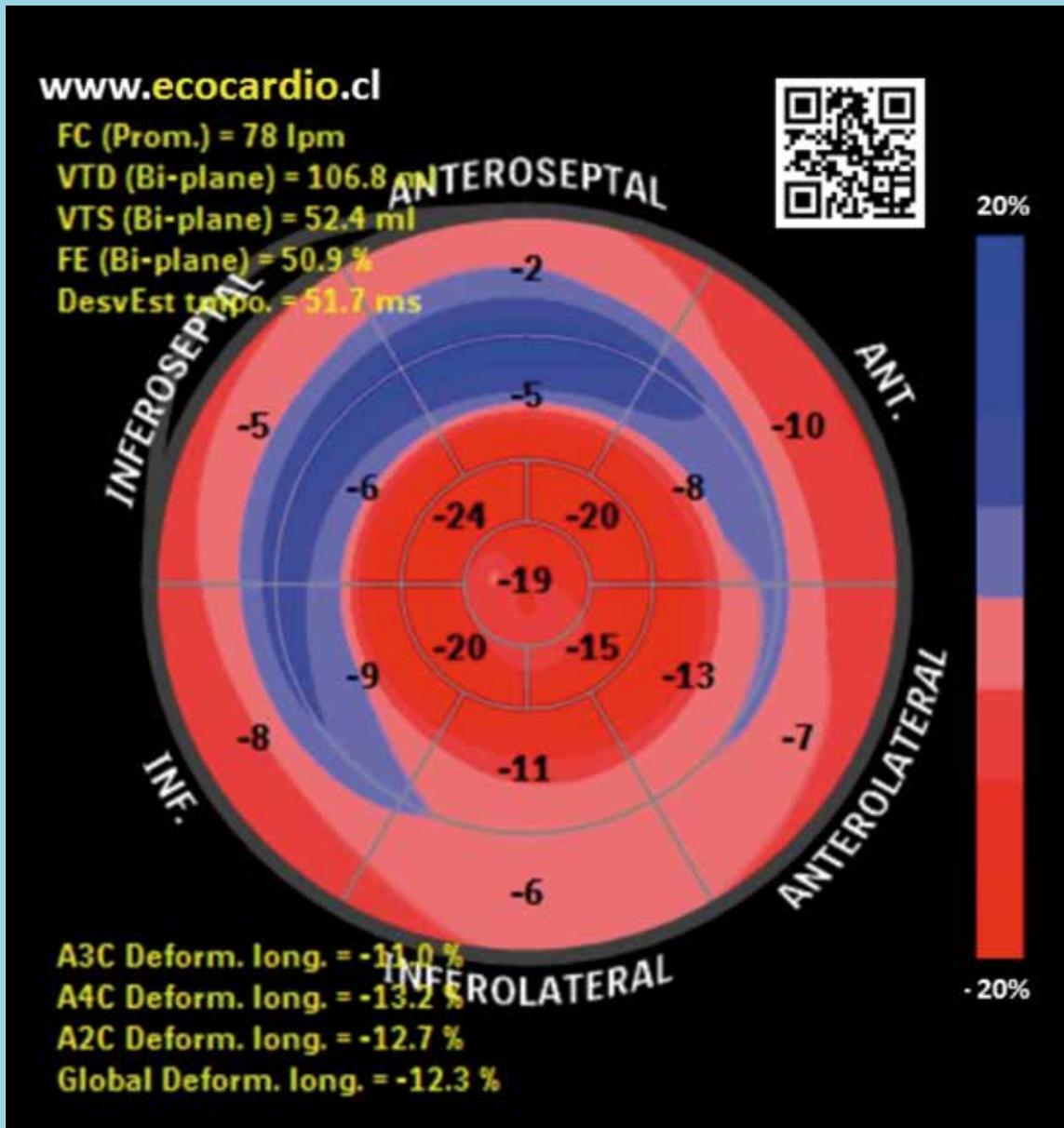
Tabla 1. Características del VI y vista apical.

VENTRÍCULO IZQUIERDO	Parámetro	Valor	
	SIV	20 mm	
	PP	14 mm	
	DTS	44 mm	
	DTD	32 mm	
	Índice masa	179 g/m ²	
	GPR	0.64	
	Función VI		
	FEVI	50%	
	S.L.G.	-12.3%	

SIV: grosor del septum interventricular VI. PP: grosor de la pared posterior VI. Diámetro tele diastólico del VI. Diámetro tele sistólico del VI. GPR: Grosor relativo de la pared. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por Simpson biplano; S.L.G.: strain longitudinal global



Figura 1. Desafío diagnóstico, mapa polar del strain longitudinal.



Información complementaria y video disponible al escanear código QR



Evolución:

El paciente fue tratado con infusión de Milrinona y terapia depleitiva con buena respuesta clínica. Dentro del estudio se realizó electroforesis de proteínas en sangre y orina y biopsias con estudio inmunohistoquímico de piel y de médula ósea, exámenes que corroboraron la sospecha ecocardiográfica, confirmando el diagnóstico de Amiloidosis sistémica secundaria a mieloma múltiple (IgA Lambda).

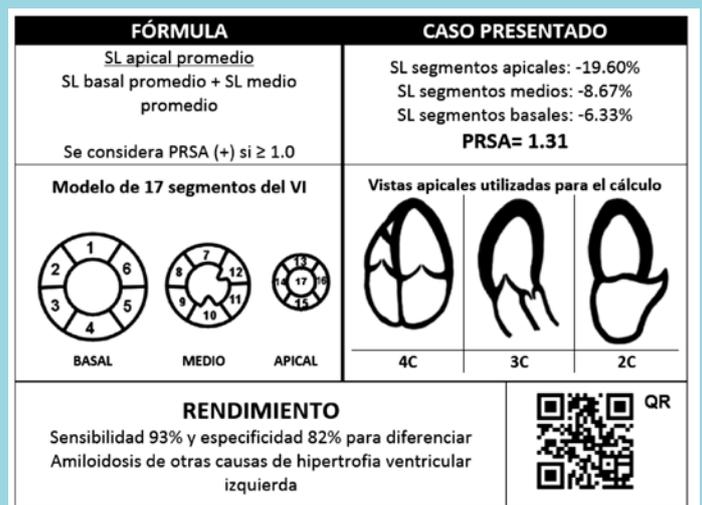
Discusión:

La deformación miocárdica mediante el strain longitudinal por speckle tracking es una herramienta que aporta información adicional sobre la función ventricular izquierda, refleja la capacidad de acortamiento de la fibra miocárdica y tiene mayor sensibilidad que la fracción de eyección, permitiendo detectar alteraciones de la contractilidad de forma precoz y subclínica¹. Por otra parte, la evaluación de la función sistólica global mediante el método de Simpson biplano tiende a sobreestimar la función sistólica en casos de hipertrofia significativa, esto explica la disociación entre la significativa disminución del S.L.G. y la leve disminución de la FEVI como en el caso presentado.

En cuanto a la aplicación clínica del strain, este tiene un rol cada vez más importante en la evaluación de los pacientes oncológicos, pero también es útil en otros escenarios, como en el estudio de pacientes que presentan engrosamiento o hipertrofia del ventrículo izquierdo sin causa evidente. Adicionalmente, la representación

del strain longitudinal mediante el mapa polar permite reconocer patrones que han sido asociados a distintas patologías². El caso presentado evidencia un gradiente de strain longitudinal basal apical, siendo menor en los segmentos basales y medios y mayor en los segmentos apicales. Este fenómeno denominado preservación relativa del strain apical (PRSA), fue estudiado por Dermot Phelan y colaboradores³, estableciendo un adecuado rendimiento para diferenciar Amiloidosis cardíaca (independiente del subtipo) de otros tipos de hipertrofia del ventrículo izquierdo (miocardiopatía hipertrófica y estenosis aórtica) y su cálculo se resumen en la Figura 2. Se debe mencionar que este particular fenómeno de la preservación del strain apical en Amiloidosis cardíaca, también ha sido reproducido por strain mediante ecocardiografía 3D y por resonancia magnética de corazón⁴. Existen varias hipótesis sobre su origen, entre ellas: el menor depósito de Amiloide con menor engrosamiento y afectación de la punta del corazón y la presencia de mayor estrés hemodinámico en los segmentos basales del ventrículo izquierdo. Finalmente, señalar que la PRSA constituye una ayuda dentro de los elementos ecocardiográficos que apoyan el diagnóstico de Amiloidosis cardíaca y no constituye un criterio diagnóstico por sí solo, ya que otras patologías tales como nefropatías con hipertensión arterial no controlada de larga evolución pueden presentar PRSA, recomendando siempre la interpretación de este hallazgo de forma integrada al contexto clínico del paciente y nunca de forma aislada.

Figura 2. Preservación relativa del strain apical (PRSA)



Leyenda: SL: Strain longitudinal. 4C: Apical 4 cámaras, 3C: Apical 3 cámaras. 2C: Apical 2 cámaras. Información complementaria y video disponible al escanear código QR



Referencias

1. PINTO M. Strain: Una ventana a la mecánica ventricular. Rev Chil Cardiol. 2011;30:155–9.
2. LIU D, HU K, NORDBECK P, ERTL G, STÖRK S, WEIDEMANN F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. Eur J Med Res. BioMed Central; 2016;21:21.
3. PHELAN D, COLLIER P, THAVENDIRANATHAN P, POPOVIĆ ZB, HANNA M, PLANA JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart. 2012;98:1442–1448.
4. WILLIAMS LK, FORERO JF, POPOVIC ZB, PHELAN D, DELGADO D, RAKOWSKI H, et al. Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. J Cardiovasc Magn Reson. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance; 2017;19:61.



Artículos de revisión

Nuevos anticoagulantes orales: actualización

Alejandro Berkovits¹, Diego Mezzano².

¹ Departamento de Hemato-Oncología, Clínica Alemana de Santiago.

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

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados con el tema de este manuscrito.

Fuente de Financiación: Parcialmente por Proyecto FONDECYT 113853.

Recibido el 19 de junio 2017 / Aceptado el 11 de agosto 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 254 - 263

Resumen:

Los anticoagulantes orales clásicos del tipo cumarinas han estado disponibles para uso clínico por más de medio siglo. Tienen gran eficacia para tratar o prevenir trombosis y tromboembolias, y son drogas cuyo uso ha aumentado con el mejor conocimiento clínico, el aumento de los factores de riesgo y el envejecimiento de la población. Entre sus desventajas se incluyen la alta variabilidad de su efecto en cada sujeto y entre individuos, la influencia del nivel de ingesta de vitamina K, la necesidad de control periódico del nivel de anticoagulación, su interacción con múltiples drogas. Si bien, el rango terapéutico está estandarizado, es estrecho, haciendo que el tiempo en rango terapéutico sea de $\approx 60\%$.

Por estas limitaciones, se han creado nuevos anticoagulantes orales (NACOs), siendo progresivamente aprobados para uso clínico por agencias internacionales. Genéricamente, son de 2 tipos: inhibidores selectivos de trombina (dabigatrán) o de FXa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán). Los NACOs se caracterizan por su dosificación una o dos veces al día, rapidez de acción, corta vida media en la circulación, predictibilidad de su efecto, dosis preestablecidas, sin necesidad de control periódico y con escasa o nula interacción con otras drogas. Estas ventajas no se han traducido en la mayoría de los ensayos en un superior efecto antitrombótico o menor riesgo de sangrado, y en su mayoría (salvo dabigatrán) carecen de antídoto específico demostrado.

Correspondencia:

Dr. Diego Mezzano
Laboratorio de Trombosis y Hemostasia
Escuela de Medicina, P. Univ. Católica de Chile.
Teléfono: +56 2 2354 3774
dmezzano@med.puc.cl



New oral anticoagulants: a review

Vitamin K inhibitors, coumarins, have been used for more than 50 years with no dispute by other drugs. Coumarins have demonstrated great efficacy in the treatment and prophylaxis of thrombotic and thromboembolic disorders, and their use has increased progressively with the advance of clinical knowledge as well as the increase of risk factors and aging of the population. Limitations of coumarins include great variability intra- and inter-individuals, the influence of foods rich in vitamin K, the need for periodical assessment of the anticoagulant level and drug interactions. The therapeutic range is standardized using the INR (International Normalized Ratio). However, the therapeutic window is narrow, with frequent periods of either over or under-dosing, with the concomitant increase of bleeding and thrombotic risks, respectively. Long-term accredited anticoagulant clinics and clinical trials report that, at best, only $\approx 60\%$ of time in treatment the patients are within the therapeutic range.

These limitations have created the need for new oral anticoagulants (NOACs), and several of them have been approved for clinical use by international agencies after exhaustive and specific clinical trials. Generically, NACOs are belong in two types: selective inhibitors of thrombin (dabigatran) or FXa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban). NOACs are prescribed once or twice daily, the onset of action is very fast, have a low T1/2 in the circulation, their effects are highly predictable, doses are pre-established, do not need laboratory control and have a low rate of interaction with other drugs. Despite these advantages most clinical trials have shown NOACs to be not inferior with respect to coumarin. However, NOACs have no clear advantages over warfarin in antithrombotic effect or bleeding reduction. Furthermore, most of them (except dabigatran) have no specific antidotes yet.

Keywords: New Anticoagulants, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Betrixaban, Apixaban.



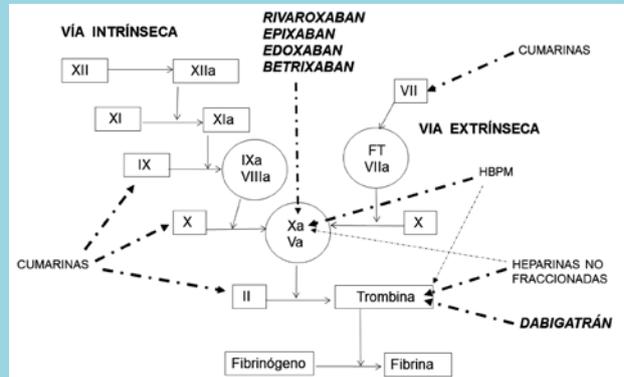
Introducción:

La anticoagulación oral con inhibidores de vitamina K (cumarinas) sigue dominando en nuestro país el tratamiento y prevención de trombosis venosa profunda (TVP) y enfermedad trombo-embólica (ETE). La efectividad de las cumarinas no ha sido superada aún por los nuevos anticoagulantes orales (NACOs), pero estos tienen importantes limitaciones, incluyendo su estrecho rango terapéutico y gran variabilidad inter e intra-individual. Requieren control periódico con INR (International Normalized Ratio), un tiempo de protrombina corregido que homogeniza los resultados obtenidos entre laboratorios que utilizan distintos equipos y reactivos. Se usa mayoritariamente un rango de INR de 2–3: bajo este umbral, el paciente no está suficientemente protegido de trombosis y sobre él está expuesto a sangrado patológico. Éste puede alcanzar 30% al año con INR >51. Nuevos anticoagulantes orales (NACOs) han emergido y ganado lugar en la práctica clínica. Los NACOs tienen farmacocinética y farmacodinamia más predecible, mayor rango terapéutico y dosis fija sin necesidad de monitorización. En la actualidad se usan en clínica 2 tipos de NACOs: inhibidores directos del FXa activado (FXa) o inhibidores de la trombina FIIa, ambas enzimas claves en la vía final de la coagulación. El incremento exponencial del uso de NACOs nos motiva a actualizar nuestra revisión de 2011.²

Esquema de la hemostasia y sitios de acción de los anticoagulantes.

La ruptura vascular, el daño endotelial o los accidentes de placa ateromatosa exponen factor von Willebrand, colágeno y otras proteínas adhesivas, que inician la adhesión y posterior activación (agregación-secreción) plaquetarias. El Factor Tisular (FT) presente en células subendoteliales gatilla el inicio de la coagulación. La membrana de las plaquetas activadas provee una superficie rica en fosfolípidos aniónicos donde se ensamblan los complejos macromoleculares y las reacciones enzimáticas que concluyen en la generación de FXa, trombina y formación del coágulo de fibrina.³ El desarrollo del proceso de la coagulación sobre membranas celulares es la base del modelo actual de Hemostasia Basada en Células^{4, 5, 6, 7, 8}. Por razones de simplicidad, el antiguo esquema clásico de activación en cascada de los factores de la coagulación se muestra en la Figura 1. Se apuntan los sitios de acción de los anticoagulantes clásicos (cumarinas y heparinas) y, destacados los sitios de inhibición de los NACOs. Éstos están reemplazando

Figura 1: Esquema clásico de la coagulación y sitios de acción de anticoagulantes orales



a los anticoagulantes clásicos, en tratamiento y prevención de TVP y ETE, la principal causa de morbimortalidad de pacientes hospitalizados y la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer.^{9, 10}

Anticoagulantes tradicionales: Antagonistas de la vitamina K.

Los anticoagulantes orales cumarínicos más usadas son la warfarina ($T_{1/2}$ de 35 a 45 horas) y en Chile el acenocumarol ($T_{1/2}$ de 8 a 24 horas). Esta depuración más rápida del acenocumarol es útil en caso de sobredosis, pero se asocia a mayor inestabilidad del rango terapéutico.¹¹ Las cumarinas interfieren la reducción de la vitamina K de su forma epóxido oxidada a hidroquinona, su forma activa. La vitamina K es cofactor en la γ -carboxilación post-ribosomal de ácidos glutámicos en los FII, FVII, FIX y FX. E defecto de carboxilación bloquea la unión de estos factores a fosfolípidos aniónicos en membranas celulares (especialmente plaquetas) y el ensamblaje de complejos macromoleculares necesarios para la secuencia enzimática de la coagulación.^{12, 13, 14, 11}

Las cumarinas se usaron sin competencia por más de medio siglo, tienen buena absorción y bajo costo. En sobredosis, su efecto puede revertirse utilizando principalmente concentrados liofilizados de complejos protrombóticos. Sus principales desventajas son las múltiples interacciones con fármacos y alimentos que modifican su metabolismo generando variabilidad en un mismo paciente e inestabilidad dosis-respuesta. Por ello, debe controlarse periódicamente y ajustar el INR en rango terapéutico.



Tabla 1. Tabla comparativa de nuevos anticoagulantes orales disponibles

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Betrixabán
Mecanismo	Inhibidor trombina	Inhibidor Xa	Inhibidor Xa	Inhibidor Xa	Inhibidor Xa
Nombre Comercial.	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Savaysa®	
Concentración máxima	1.5 – 3 h	2 – 4 h	1 – 3 h	1 – 1.5 h	1
Vida media	2 – 17 h	9 – 13 h	8 – 15 h	9 – 11 h	19 h
Excreción renal	80%	66%	25%	35%	5%
Dosis prevención	150-220 mg/d	10mg/d	2.5mg/12 hs	(-)	80mg/d
Dosis tratamiento	15mg/12hs	150mg/12h x21d. Luego: 20mg/d	5mg/12hs	60mg/d	(-)
Dosis de inicio	Puente HBPM	Desde inicio	Desde inicio	HBPM 5 d previos sin puente	
Reversión	Idarucizumab (50)	Andexanet	→ Fase 3 (51)		

Nuevos anticoagulantes orales (Tabla 1)

Inhibidores de la trombina

Dabigatrán: antagoniza competitivamente la trombina, inhibiendo tanto su fracción soluble como la unida a fibrina. Esta última propiedad lo diferencia de las heparinas. Se usa en dosis fija, sin monitorización de su efecto, y debe administrarse 2 veces/día (BID). Al igual que los otros NACOs, están contraindicados en embarazo y lactancia. Recientemente se aprobó un antídoto para su sobredosis, un anticuerpo monoclonal anti-Dabigatrán (idarucizumab).¹⁴⁻¹⁷

La prodroga, Dabigatrán etexilate, se metaboliza en el hígado a Dabigatrán (forma activa). Su biodisponibilidad es 7.2%, con inicio de acción de 1.5-3 horas con T_{1/2} de 12-17hs. Su excreción es mayoritariamente renal (80%), y por ello, está contraindicado en pacientes con clearance de creatinina <30ml/min.^{18, 19}

Inhibidores de FXa

Actúan en una etapa previa en la cascada de la coagulación. Inhiben al FXa, parte del complejo protrombinasa (FXa-FV) y al FXa asociado a trombina. Al igual que los inhibidores de la trombina, no requieren monitorización de niveles de anticoagulación y se administran en dosis fija. Hasta la fecha carecen de antídoto específico demostrado.

- **Rivaroxabán:** Tiene 80% de biodisponibilidad, rápido inicio de actividad, con máximo plasmático en 2 a 4 horas. Su T_{1/2} varía según la función renal, promediando de 5-9 hs en los jóvenes y 11-13 hs en adultos

mayores, con clearance de creatinina <50 ml/min. La excreción es 66% renal (36% como droga y 30% como metabolito). El resto (28%) se elimina por deposiciones. Tiene baja interacción con otros fármacos, pero los azoles e inhibidores de proteasa-VIH pueden aumentar su nivel plasmático.²⁰

- **Apixabán:** Tiene biodisponibilidad >50%, su máximo plasmático y T_{1/2} son de 3 y 12 horas, respectivamente. La metabolización es principalmente hepática, sin inducción o inhibición a nivel de citocromos y, por tanto, su interacción con otras drogas es mínima. La excreción es mayoritariamente fecal, siendo sólo 25% por vía renal.²¹

- **Edoxabán:** Su máximo plasmático es en 1-2 horas, y acción máxima anti-FXa en 1.5hs. Su T_{1/2} y biodisponibilidad son de 10-14 horas y 62%, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es 55%, menor que apixabán (87%) y rivaroxabán (90%). Su eliminación es 35% por vía renal.²²

- **Betrixabán:** Es el quinto NACO aprobado por la F.D.A., con características farmacocinéticas únicas, como escasa eliminación renal y T_{1/2} de 19hs. Se administra una vez al día, con baja interacción de drogas.²³ La aprobación de cada NACO para uso clínico ha seguido pautas bastante estereotipadas, similares a las usadas en la aprobación de las heparinas de bajo peso molecular en los años 90. En general, se ha probado su capacidad profiláctica, y en la mayoría en el tratamiento de TVP/ETE en pacientes con cirugía traumatológica de reemplazo de cadera y/o rodilla, en embolia arterial secundaria a fibrilación auricular no valvular. Se ha incorporado también su uso en la prevención de TVP/



ETE en pacientes no quirúrgicos postrados en cama por tiempos prolongados.

1. Evidencias clínicas de NACOs en prevención de tromboembolismo arterial en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). (Tabla 2)

Tabla 2: Recomendaciones del uso de NACOs en pacientes con fibrilación auricular no valvular (52)

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Uno al día		✓		✓
Historia previa de AVE		✓		
Sangrado Gastrointestinal			✓	
Alto riesgo AVE, bajo riesgo sangrado	X (150mg.)			
Alto riesgo AVE, alto riesgo sangrado	X (110mg.)		✓	✓
Enfermedad coronaria		✓		
Insuficiencia renal		✓	✓	✓

Dabigatrán

El estudio RE-LY evaluó >18.000 individuos con FANV. Se comparó dos dosis de Dabigatrán, 110mg BID y 150mg BID con warfarina en prevención secundaria de fenómenos embólicos cerebrales y sistémicos. Se excluyó pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <30ml/min). A dos años las tasas anuales de embolias fueron 1.53% con 110 mg BID y 1.69% con warfarina (RR de 0,91 (95% IC 0,74-1,11), demostrando no-inferioridad. Con 150 mg BID la incidencia de embolias fue de 1,11% que comparado con warfarina muestra una reducción del RR de 44% (RR 0,66 (95% IC 0,53-0,82)), siendo significativamente superior a warfarina. La mortalidad anual fue de 3.7% y 3.6% con dosis bajas y altas de Dabigatrán, respectivamente, y 4.13% con warfarina, diferencia no significativa. Dabigatrán 110mg BID demostró menos sangrados que 150mg BID y que warfarina. Un análisis de subgrupo mostró que en pacientes con AVE transitorio (TIA) o AVE previo, ambas dosis de Dabigatrán disminuyeron en forma significativa los episodios de accidente cerebrovascular hemorrágico. Si bien este estudio fue diseñado para mostrar “no inferioridad”, éste es el primer trabajo publicado que demuestra que un anticoagulante oral supera a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en FANV usando dosis altas, sin aumento significativo en los efectos adversos.²⁴ El año 2016 se publicó un análisis de subgrupo del estudio Re-LY incluyendo 3950 pacientes con enfermedad valvular, mostrando similares resultados en pacientes con FANV.²⁵

Rivaroxabán

El estudio ROCKET-AF incluyó >14.000 pacientes con FANV y alto riesgo de embolía (C.H.A.D.S. score >2 en 90%) asignados a 20 mg de rivaroxabán (15 mg en hipofunción renal) o warfarina. Se demostró no inferioridad a la warfarina en el criterio principal de valoración combinado, que incluyó AVE y embolia sistémica. Las tasas de hemorragia fueron similares en ambos grupos, con menos episodios de sangrados intracerebrales y mortales en el grupo de rivaroxabán.²⁶

Apixabán

El estudio ARISTOTLE, con >18.000 pacientes con FANV mostró que apixabán en dosis de 5mg BID fue superior a warfarina en prevención de AVE y embolias sistémicas, con reducción RR de 21% (RR 0.79 ,95% CI 0.66-0.95; p<0.0001 para no inferioridad y p=0.01 para superioridad) y disminución significativa de la tasa de hemorragia intracerebral (0.24% y 0.47% al año con apixabán y warfarina, respectivamente) mayormente en pacientes con AVEs previos; se observó además menor tendencia a mortalidad global.

Edoxabán

Fue evaluado en > 20.000 pacientes con FANV y alto riesgo embólico en dosis de 30mg y 60mg versus warfarina, para la disminución del riesgo de embolias cerebrales y sistémicas. La tasa de eventos primarios fue de 1.8% con warfarina comparado con 1.57% y 2.04% con dosis bajas y altas, respectivamente, con significancia estadística para no inferioridad. Las tasas de eventos adversos, principalmente sangrado o muerte fueron menores con ambas dosis de edoxabán.²⁷⁻³¹

2. Evidencias clínicas para el tratamiento de TVP/ETE (Tabla 3)

Dabigatrán

Los estudios RE-COVER I y II compararon tratamiento de TVP/ tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes

Tabla 3: Efectividad de NACOs en prevención de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y muerte en pacientes con TVP/TEP

	NACOs n/N (%)	Warfarina n/N (%)	RRA % (95% CI)
Dabigatrán	60/2553 (2.7)	55/2554 (2.4)	0.3 (-0.6, 1.0)
Rivaroxabán	86/4130 (2.1)	95/4131 (2.3)	-0.2 (-0.8, 0.4)
Apixabán	59/2609 (2.3)	71/2653 (2.7)	-0.4 (-1.3, 0.4)
Edoxabán	130/4118 (3.2)	146/4122 (3.5)	-0.4 (-1.2, 0.4)



con Dabigatrán 150mg BID o warfarina durante 6 meses. Se demostró similar incidencia de episodios de TVP recurrente o muerte relacionada en ambos grupos. La frecuencia de sangrado mayor fue similar, pero la frecuencia total de eventos fue significativamente menor en el grupo con Dabigatrán y un análisis suplementario mostró que el único grupo potencialmente beneficiado con warfarina es aquel con TVP/TEP previos.^{32, 33}

La evaluación de la extensión del tratamiento, comparado con warfarina (RE-MEDY) o placebo (RE-SONATE) mostró que el uso extendido de tratamiento anticoagulante (mediana de 480 días) disminuyó en 92% la recurrencia o muerte relacionada a TVP/TEP, pero con aumento del sangrado clínicamente relevante.³⁴

Rivaroxabán

Los estudios EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE compararon la eficacia y seguridad de rivaroxabán (15mg BID por 21 días y después 20mg/día por 21 días) vs tratamiento estándar (enoxaparina 1mg/kg BID y luego warfarina o acenocumarol) en 3449 pacientes con episodio de TVP sin TEP demostrado y 4832 con TEP, respectivamente. La edad media fue de 58 años, con 65% de episodios no provocados y sin insuficiencia renal. El I.N.R. estuvo en rango terapéutico aproximadamente 60% del tiempo, durante los 3, 6 o 12 meses de tratamiento, respetando la indicación del médico tratante. Los objetivos principales fueron recurrencia de TVP y muerte asociada a ella. Los resultados del EINSTEIN-DVT mostraron incidencia de objetivo primario en 2.1% para Dabigatrán y 3% para warfarina, con significancia estadística para no inferioridad (95% CI, 0,11-1,04; $p < 0.001$), y sin diferencias en tasas de sangrado. El estudio EINSTEIN-PE mostró similares resultados con disminución absoluta de eventos primarios en 0.5%, cifra no inferior a warfarina ($p < 0.003$), y con menos sangrado mayor^{34, 35}.

Finalizado el tratamiento anticoagulante se evaluó extender la profilaxis secundaria con rivaroxabán a 20mg/día comparado con placebo por 6-12 meses (EINSTEIN-EXT). Rivaroxabán mostró una reducción del RR del objetivo primario en 88%, pero con aumento moderado de sangrado.³⁶

Apixabán

La comparación entre apixabán y tratamiento estándar (puente enoxaparina-warfarina) (estudio AMPLIFY) se realizó en >5.000 pacientes. Apixabán con carga de 10mg BID por 7 días y luego 5mg BID fue al menos no

inferior al tratamiento estándar. El mayor hallazgo fue una importante reducción en sangrados mayores con apixabán (RRR de 69%).³⁷ Extendiendo a 12 meses o más el tratamiento (estudio AMPLIFY), apixabán redujo el riesgo absoluto de recurrencia de TVP/TEP o mortalidad en 7.8% y 7.4% con dosis de 2.5 y 5mg, respectivamente, comparado con placebo. No hubo diferencias en sangrados.³⁸

Edoxabán

El estudio Hosukai-VTE demostró que edoxabán fue al menos no inferior ($p < 0.001$) a warfarina en evitar recurrencias en pacientes con TVP aisladas y TEP, y reduciendo en 19% el sangrado mayor. Los pacientes con edoxabán y warfarina recibieron puente inicial con heparina por al menos 5 días. La dosis de edoxabán fue de 60mg/día en pacientes con clearance de creatinina >50ml/min y 30mg/día en aquellos entre 30 y 50ml/min, o con peso corporal <60Kg.³⁹

3. Tromboprofilaxis en pacientes ortopédicos con alto riesgo de TVP/TEP

Dabigatrán

Los estudios RE-NOVATE I y II, compararon Dabigatrán (150mg y 220mg/día en una sola toma) con enoxaparina (40mg/día por 28 a 35 días) en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera. No hubo diferencias significativas en incidencia de eventos tromboembólicos y mortalidad ni en episodios de sangrado.⁴⁰ El Estudio RE-MODEL comparó Dabigatrán en dos dosis (150mg y 220mg/día) con enoxaparina (40mg/día) en profilaxis de artroplastia de rodilla. El resultado en artroplastia de cadera fue similar al anterior.⁴¹

Rivaroxabán

El estudio RECORD 1 evaluó la efectividad de rivaroxabán en la prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera. Se randomizó 4.541 pacientes para recibir rivaroxabán 10mg/día o tratamiento estándar (enoxaparina 40mg/día) hasta 35±4 días postcirugía. Se observó reducción absoluta (RRA) de episodios de TVP/ETE o muerte en 2,6% con el inhibidor de FXa en comparación con tratamiento estándar (-2,6%, CI 95% (-3,7% a 1,5%) $p < 0.001$). No hubo diferencias en los episodios de sangrado.⁴²

Resultados similares se observaron comparando rivaroxabán por 35±4 días postcirugía y dosis acertada de



enoxaparina (40mg/día por 12 días y luego placebo) en el mismo grupo de pacientes (RECORD 2). La reducción del RR de TVP/TEP o muerte fue de 79%.⁴³

El estudio RECORD 3 comparó rivaroxabán y enoxaparina (ambos en dosis preventivas) por 12±2 días en 2531 pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla. Se observó reducción significativa en episodios de trombosis venosa distal, pero sin diferencias en trombosis proximales, tromboembolismo pulmonar o mortalidad.⁴⁴ El estudio RECORD 4 es análogo al RECORD 3, pero con enoxaparina 30mg c/12 horas por 14 días. Rivaroxabán redujo en 3.2% el riesgo absoluto de TVP, TEP y muerte de cualquier causa, sin diferencias en la tasa de sangrados mayores.⁴⁵

Apixabán

Se evaluó en tromboprofilaxis en cirugía de cadera o rodilla, siendo similar a enoxaparina en el objetivo primario de TVP sintomática, con RR de 0.82 (0.41-1.64) y menor sangrado clínicamente relevante (RR 0.82, 95% CI 0.69-0.98; p=0.049).⁴⁶

4. Tromboprofilaxis en pacientes médicos de alto riesgo de TVP/TEP

Tabla 4. Evaluación de seguridad (sangrados mayores) de NACOs en pacientes con TVP/TEP

	NACOs n/N (%)	Warfarina n/N (%)	RRA % (95% CI)
Dabigatrán	37/2553 (1.4)	51/2554 (2.0)	-0.5 (-1.3, 0.2)
Rivaroxabán	40/4130 (1.0)	72/4116 (1.7)	-0.8 (-1.3,-0.3)
Apixabán	15/2676 (0.6)	49/2689 (1.8)	-1.3 (-1.8, -0.6)
Edoxabán	56/4118 (1.4)	66/4122 (1.6)	-0.2 (0.8,- 0.3)

Rivaroxabán:

El estudio MAGELLAN comparó dosis preventivas (10mg/día) utilizadas en protocolo extendido (35 días) y fue no inferior a enoxaparina (40mg/día y utilizado 10±4 días) en el objetivo primario (TVP asintomática proximal, sintomática proximal o distal, TEP no fatal o muertes relacionadas con enfermedad tromboembólica). Rivaroxabán, sin embargo, presentó mayor tasa de sangrado al día 10 y 35 post-inicio de tromboprofilaxis.⁴⁷

Apixabán:

El estudio ADOPT comparó apixabán en dosis de 2.5mg BID por 30 días vs enoxaparina por 6 a 14 días, sin mostrar superioridad y con mayor tasa de sangrado.⁴⁸

Betrixabán

El estudio APEX comparó el beneficio de la tromboprofilaxis extendida con betrixabán 80mg por 35 días y enoxaparina por 10±4 días en pacientes con número D elevado y/o más de 75 años (alto riesgo tromboembólico venoso). Betrixabán mostró ser superior a enoxaparina en la reducción del objetivo primario compuesto (similar a estudio MAGELLAN) sin aumento significativo en sangrados mayores.⁴⁹

Conclusiones:

Los NACOs son una familia nueva de fármacos diseñados para reducir trombosis arterial y venosa. Comparados con los inhibidores de vitamina K, tienen un rápido inicio de acción, mayor estabilidad, uso de dosis únicas y menor interacción con medicamentos, alimentos u otras sustancias. Se puede prescindir de controles periódicos, lo que en teoría aumenta la adherencia al tratamiento. El análisis de los diferentes estudios concluye que los 5 fármacos evaluados son al menos no inferiores al tratamiento estándar con similares perfiles de seguridad. En los pocos años de uso aprobado han ido reemplazando progresivamente a los inhibidores de vitamina K. Sin embargo, aún se debe tomar los resultados de estos grandes estudios clínicos con precaución, porque no siempre son extrapolables a poblaciones del "mundo real". Los NACOs tienen también algunas desventajas respecto a las cumarinas:

Ausencia de método demostrado de monitorización:

La ventaja que no requieran monitorización se convierte en problema si no existe método estandarizado ni evaluado de laboratorio que permita su rápida monitorización en situaciones de sangrado, procedimientos invasivos, cirugía de urgencia. Esta deficiencia ya se está corrigiendo con la aparición de pruebas que permiten determinar el nivel actual de anticoagulación.

Reversión de anticoagulación: Si bien los estudios están avanzando al respecto y Dabigatrán ya tiene un antídoto aprobado (idarucizumab),⁵⁰ no existen aún para los fármacos inhibidores de FXa, pero se están diseñando moléculas para revertir su efecto. Así, están en curso los estudios fase 3 de andexanet como alternativa para su reversión del efecto anticoagulante.⁵¹ Los estudios que han utilizado los complejos protrombóticos para estos fármacos son heterogéneos y tienen el problema de la monitorización para verificar su reversión.



Efectividad: Si bien los NACOs son al menos no inferiores a inhibidores de vitamina K, el tiempo efectivo de anticoagulación con cumarinas es de sólo 60% del tiempo de uso. Esto apoya la gran efectividad de las cumarinas como anticoagulantes y plantea la duda respecto a si los NACOs, por su corta vida media, no anticoagulan eficientemente en las horas previas a las dosis diarias.

Situaciones especiales: La mayoría de los estudios excluyeron o incluyeron pequeñas poblaciones, con falla renal, obesidad, cáncer, trombofilias primarias o secundarias por lo que no siempre se puede extrapolar los resultados a todos los pacientes con TVP/ETE.

Costo: El costo actual del tratamiento con NACOs es muy alto con relación a las cumarinas, limitando su uso.

Referencias

1. STEHLE S, KIRCHHEINER J, LAZAR A, FUHR U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(9):565-94.
2. BERKOVITS A, AIZMAN A, ZUNIGA P, PEREIRA J, MEZZANO D. [New oral anticoagulant drugs]. *Revista medica de Chile.* 2011;139(10):1347-55.
3. WOOD JP, SILVEIRA JR, MAILLE NM, HAYNES LM, TRACY PB. Prothrombin activation on the activated platelet surface optimizes expression of procoagulant activity. *Blood.* 2011;117(5):1710-8.
4. HOFFMAN M, MONROE DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65.
5. HOFFMAN M, PAWLINSKI R. Hemostasis: old system, new players, new directions. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 1:S1-2.
6. PANES O, MATUS V, SAEZ CG, QUIROGA T, PEREIRA J, MEZZANO D. Human platelets synthesize and express functional tissue factor. *Blood.* 2007;109(12):5242-50.
7. HOFFMAN M, MONROE DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(1):1-11.
8. KRETZ CA, VAEZZADEH N, GROSS PL. Tissue factor and thrombosis models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):900-8.
9. SORENSEN HT, MELLEMKJAER L, OLSEN JH, BARON JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-50.
10. AGNELLI G, VERSO M, MANDALA M, GALLUS S, CIMMINIELLO C, APOLONE G, et al. A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Intern Emerg Med.* 2014;9(5):559-67.
11. MANOLOPOULOS VG, RAGIA G, TAVRIDOU A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics.* 2010;11(4):493-6.
12. WHITLON DS, SADOWSKI JA, SUTTIE JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry.* 1978;17(8):1371-7.
13. WALLIN R, HUTSON SM. Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med.*



- 2004;10(7):299-302.
14. WAN H, YANG Y, ZHU J, WU S, ZHOU Z, HUANG B, et al. An in-vitro evaluation of direct thrombin inhibitor and factor Xa inhibitor on tissue factor-induced thrombin generation and platelet aggregation: a comparison of dabigatran and rivaroxaban. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2016;27(8):882-5.
15. POLLACK CV, JR., REILLY PA, BERNSTEIN R, DUBIEL R, EIKELBOOM J, GLUND S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(1):198-205.
16. BAGLIN T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *British journal of haematology*. 2013;163(2):160-7.
17. AHRENS I, LIP GY, PETER K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(1):49-60.
18. EISERT WG, HAUER N, STANGIER J, WIENEN W, CLEMENS A, VAN RYN J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(10):1885-9.
19. DUBOIS EA, COHEN AF. Dabigatran etexilate. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(1):14-5.
20. MUECK W, STAMPFUSS J, KUBITZA D, BECKA M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1-16.
21. RAGHAVAN N, FROST CE, YU Z, HE K, ZHANG H, HUMPHREYS WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74-81.
22. BOUNAMEAUX H, CAMM AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2014;74(11):1209-31.
23. CHAN NC, HIRSH J, GINSBERG JS, EIKELBOOM JW. Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies. *Future Cardiol*. 2014;10(1):43-52.
24. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDFREN J, PAREKH A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
25. EZEKOWITZ MD, NAGARAKANTI R, NOACK H, BRUECKMANN M, LITHERLAND C, JACOBS M, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134(8):589-98.
26. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, PAN G, SINGER DE, HACKE W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
27. GRANGER CB, ALEXANDER JH, MCMURRAY JJ, LOPEZ RD, HYLEK EM, HANNA M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
28. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E, MURPHY SA, WIVIOTT SD, HALPERIN JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
29. GIUGLIANO RP. Once-daily edoxaban: a safer option than well-managed warfarin for patients with atrial fibrillation? *Eur Heart J*. 2014;35(28):1826-7.
30. GIUGLIANO RP, RUFF CT, ROST NS, SILVERMAN S, WIVIOTT SD, LOWE C, et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014;45(8):2372-8.
31. GIUGLIANO RP, RUFF CT, WIVIOTT SD, NORDIO F, MURPHY SA, KAPPELHOF JA, et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med*. 2016;129(8):850-7 e2.
32. GOLDBABER SZ, SCHELLONG S, KAKKAR A, ERIKSSON H, FEURING M, KREUZER J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(4):714-21.
33. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, SCHELLONG S, ERIKSSON H, BAANSTRA D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):709-18.



34. BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, BULLER HR, DECOUSUS H, GALLUS MD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
35. NUNNELEE JD. Review of an article: oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Investigators et al. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-2510. *J Vasc Nurs.* 2011;29(2):89.
36. ROMUALDI E, DONADINI MP, AGENO W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert review of cardiovascular therapy.* 2011;9(7):841-4.
37. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A, CURTO M, GALLUS AS, JOHNSON M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
38. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A, CURTO M, GALLUS AS, JOHNSON M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
39. HOKUSAI VTEI, BULLER HR, DECOUSUS H, GROSSO MA, MERCURI M, MIDDELDORP S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
40. ERIKSSON BI, DAHL OE, ROSENCHER N, KURTH AA, VAN DIJK CN, FROSTICK SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
41. ERIKSSON BI, DAHL OE, ROSENCHER N, KURTH AA, VAN DIJK CN, FROSTICK SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(11):2178-85.
42. ERIKSSON BI, BORRIS LC, FRIEDMAN RJ, HAAS S, HUISMAN MV, KAKKAR AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
43. KAKKAR AK, BRENNER B, DAHL OE, ERIKSSON BI, MOURET P, MUNTZ J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9.
44. LASSEN MR, AGENO W, BORRIS LC, LIEBERMAN JR, ROSENCHER N, BANDEL TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England journal of medicine.* 2008;358(26):2776-86.
45. TURPIE AG, LASSEN MR, DAVIDSON BL, BAUER KA, GENT M, KWONG LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673-80.
46. ALVES C, BATEL-MARQUES F, MACEDO AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(3):266-76.
47. COHEN AT, SPIRO TE, BULLER HR, HASKELL L, HU D, HULL R, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):407-16.
48. GOLDBABER SZ, LEIZOROVICZ A, KAKKAR AK, HAAS SK, MERLI G, KNABB RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine.* 2011;365(23):2167-77.
49. COHEN AT, HARRINGTON R, GOLDBABER SZ, HULL R, GIBSON CM, HERNANDEZ AF, et al. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban (APEX) study. *American heart journal.* 2014;167(3):335-41.
50. POLLACK CV, JR., REILLY PA, EIKELBOOM J, GLUND S, VERHAMME P, BERNSTEIN RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine.* 2015;373(6):511-20.
51. CONNOLLY SJ, MILLING TJ, JR., EIKELBOOM JW, GIBSON CM, CURNUTTE JT, GOLD A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41.
52. VERHEUGT FW, GRANGER CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet.* 2015;386(9990):303-10.



Documentos

Guías para la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas. Documento de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Hernán Prat ^{1*}, Alejandro Abufhele ², Gonzalo Alarcón ², Inés Barquín ³, Edgardo Escobar ⁴, Mauricio Fernández ², Fernando Lanas ⁵, Paola Varleta ⁶

1. Hospital Clínico Universidad de Chile,

2. Clínica Alemana de Santiago- Universidad Del Desarrollo,

3. Departamento de Prevención SOCHICAR y ITMS Telemedicina de Chile,

4. Hospital San Borja Arriarán, Facultad de Medicina y Depto. de Medicina Universidad de Chile, ITMS Telemedicina de Chile,

5. Departamento de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco,

6. Centro Cardiovascular Hospital DIPRECA Santiago.

* Coordinador del grupo.

Recibido el 11 de septiembre 2017 / Aceptado el 1 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 264 - 274

24 hour blood pressure monitoring. Recommendations from the Chilean Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery

The recommendations for blood pressure monitoring from the Chilean Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery are analyzed. Emphasis is placed on indications for the procedure, according

to different classes and causes of hypertension. Implications of different types of hypertension for prognosis and indications for adequate therapy are discussed.

Correspondencia:
Dr. Hernán Prat
hprat@hcuch.cl



Introducción:

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) ha llegado a convertirse en una técnica de gran interés en la práctica clínica, no solo por el gran número de publicaciones que la avalan, sino porque ha demostrado en ellas, una mayor certeza de las cifras que entrega y el pronóstico que conlleva. Muchas instituciones médicas la recomiendan como arma fundamental para el diagnóstico y control del tratamiento en la hipertensión (HTA), hipertensión de “bata blanca” o enmascarada. Las guías canadienses (2015) la recomiendan como primer paso diagnóstico a aquellos pacientes a los que se ha encontrado cifras elevadas de presión arterial (PA) y se necesita confirmarlo.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías y mayor disponibilidad de equipos validados, esta técnica se ha hecho más asequible para la práctica médica con un costo razonable y ha permitido inclusive que instituciones de salud la incorporen como arma de diagnóstico. La nomenclatura MAPA, al igual que instituciones internacionales, la usamos para diferenciarla del registro de Holter electrocardiográfico que a veces induce a confusión con el término “Holter de Presión Arterial”. La Sociedad Europea de Hipertensión (ESH)¹ entre otras y, en nuestro país la Sociedad Chilena de Hipertensión², han considerado dar normas para el uso, interpretación y manejo del MAPA a fin de crear consensos para los distintos observadores.

Dado que en nuestro país la última actualización es de hace 8 años y considerando que han aparecido nuevos adelantos y criterios para el manejo del MAPA, ha parecido necesario a la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular dar normas actualizadas de esta técnica intentando ser prácticas para el médico general, internista y cardiólogo.

Las consideraciones sobre utilidad, certeza pronóstica, reproducibilidad de la técnica y consideraciones sobre grado de recomendación y niveles de evidencia, así como ventajas y desventajas, ya han sido consideradas en publicaciones anteriores, por lo que solo pondremos los cambios que sean recientes.

El MAPA ha demostrado consistentemente, que tiene relación más fuerte con mortalidad y eventos cardiovasculares (CV) que el registro de las presiones tomadas en la consulta médica.³

Para la correcta interpretación de los resultados del MAPA, es necesario instruir al paciente, tanto por el médico que solicita el examen como el personal que instala el aparato, sobre: realizar actividad normal pero

no ejercicios extenuantes, tratar de no moverse o caminar al momento del inflado y, además, mantener el brazo quieto.

Indicaciones más importantes¹:

a- Confirmar el diagnóstico de hipertensión, ya sea en pacientes con valores límites o aquellos que han tenido episodios cambiantes de alzas de presión y otros de normotensión.

b- Documentar la sospecha de “HTA del delantal blanco o bata blanca” (HBB) que se describirá más adelante.

c- Diagnóstico de HTA enmascarada: que se describirá adelante.

d- Hipertensión resistente al tratamiento: definida como falta de control con valores aislados en consulta, utilizando 3 o más medicamentos (uno de los cuales debe ser un diurético). El MAPA demostrará el efecto de los fármacos antihipertensivos.

e- Evaluar la eficacia del tratamiento durante 24 horas y adecuar la medicación.

f- Sospecha de hipertensión nocturna, especialmente en la apnea del sueño.

g- Evaluación de hipotensión, postural, autonómica, post prandial o inducida por fármacos.

h- Identificación de patrones anormales de presión arterial durante las 24 horas: casos de HTA diurna, nocturna, hipotensión postprandial o de “siesta”, presencia o alteraciones del dip, o caída nocturna.

Otras indicaciones de MAPA

Síndrome de apnea- hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS): la prevalencia de esta entidad es muy alta en pacientes hipertensos roncadores (30-50%) y se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Con parámetros clínicos (género, Índice de masa corporal (IMC), y circunferencia de cintura) y variables del monitoreo de presión arterial (promedio de presión durante el día, presión diastólica mínima durante la noche y promedio de frecuencia de pulso diurno y nocturno), se logra obtener un score de riesgo de SAHOS moderado



o severo, que permite identificar de forma fácil a los pacientes que necesitan un tratamiento más específico⁴.

Embarazo e HTA: este tema se tratará más adelante. Sólo decir que el mejor rol que cumple el MAPA es determinar si en los primeros meses de embarazo hay verdadera HTA o es HBB. Por otro lado, las mujeres que han tenido preeclampsia deben, posterior a su embarazo, ser controladas con MAPA, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar HTA.

Diabetes Mellitus: la prevalencia de un patrón circadiano de PA alterado y de hipertensión nocturna es muy elevada en pacientes con diabetes, por lo que generalmente se requiere el uso de MAPA para el correcto diagnóstico de hipertensión y para establecer el esquema terapéutico más adecuado que permita su control y reducción significativa de eventos CV.⁵

Niños y adolescentes: el MAPA se ha convertido en una herramienta útil para evaluar la presión arterial en niños y adolescentes. Nos referiremos en mayor detalle más adelante.

Ancianos: hay varias razones que hacen recomendable el MAPA en ancianos, entre ellas, la HTA sistólica aislada, la HBB, la evaluación de la hipotensión ortostática y su relación con fármacos antihipertensivos, la hipertensión nocturna y el deterioro cognitivo leve asociado a variabilidad de la presión arterial.

Pacientes de alto riesgo cardiovascular: aquellos con varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV), siendo los determinantes más poderosos para tener eventos: edad mayor, hipertensión más severa con terapia de varios fármacos y, en el MAPA, presión arterial sistólica nocturna elevada con valores sobre 130 mmHg, cobrando importancia el tratamiento de la HTA nocturna como método de prevención cardiovascular.

Ventajas del MAPA:

- Permite el registro de un número significativo de valores de PA, sin duda superior al obtenido en la consulta médica.
- Los valores obtenidos son ajenos al ambiente asistencial, lo que es especialmente importante para el diagnóstico de hipertensión del delantal blanco o de la hipertensión enmascarada.
- Permite además estudiar el comportamiento nocturno

de la PA (descenso fisiológico o “dip” nocturno) y la reactividad de la PA ante eventos de la vida diaria.

- Proporciona indicación más racional del tratamiento y nos da información sobre su eficacia.
- Es mejor predictor de morbimortalidad, incluyendo la variabilidad de la PA, cargas de presión diurna y nocturna y valores de PA en las primeras horas de la mañana.

Desventajas

El procedimiento prácticamente no tiene desventajas. Pueden mencionarse una mínima Interferencia con las actividades habituales del paciente, la molestia propia de la inflación del manguito que puede interferir con el sueño. En un porcentaje de 5-10% según las series, puede verse lesiones cutáneas o vasculares donde se instala el equipo. No está ampliamente disponible en la práctica general en parte por su mayor costo. Sin embargo, el método ha demostrado ser costo-efectivo, al evitar tratar pacientes con diagnósticos falso-positivos cuyos valores promedios por MAPA son <135/85 durante el día.

Programación y validación

El número diario de registros de PA debiera ser el mayor posible sin que produjera efectos adversos (algunos proponen sobre 50). La razón es que, considerando que las conclusiones se toman de promedios, éstos son más fieles si el número de mediciones es mayor. No hay consenso internacional sobre el mejor número de registros que consideren el examen satisfactorio, sin embargo, de acuerdo con el consenso Europeo⁶ y al “position paper australiano”⁷ debieran ser entre 70 y 85% de lecturas exitosas. El registro de al menos 14 tomas válidas en el día y 7 en la noche es lo mínimo bajo el cual obligadamente debe repetirse el examen⁸, a menos que el cuadro clínico o circunstancias especiales permitan usar sus resultados.

Es importante tener equipos validados y que consideren además servicio técnico que permita revisarlos. Puede revisarse las páginas web www.dableducational.org; www.bhsoc.org; www.pressionearteriosa.net; www.ESHonline.org, para validación.

El equipo debe mostrar promedios de 24 h, diurnos, nocturnos y períodos especiales en que se los programe. Debe mostrar una curva de presiones obtenidas que sea fácil de entender, con el fin de explicarle al paciente cómo se han comportado sus cifras tensionales durante la monitorización. También debe entregar



promedios de los cambios de presiones arteriales medias entre el período diurno y nocturno para cálculo del dip y además las diferencias de promedios sistólicos y diastólicos que permitan conocer la presión de pulso. Al respecto la única presión de pulso que se ha usado con fines diagnósticos y pronósticos es la de 24 h. y no aquella calculada por períodos. Nos parece poco práctico el cálculo de dip sistólico o diastólico, dada la gran variabilidad inter-examen. En este mismo artículo hay referencia a la desviación estándar que entrega la máquina y que en la actualidad su uso es controversial. Es necesario contar con un diario de actividades del paciente, medicamentos que tome, horarios de sueño y vigilia, actividad física y consumo de sustancias que pueda afectar la presión. Este instrumento ha sido mal usado tanto por el equipo médico como por los pacientes, probablemente por poca comprensión de su utilidad. Debiera insistirse y educarse en su correcto uso.

Resultados y su interpretación

Como se dijo más arriba, se requiere de al menos entre un 70-85% de tomas apropiadas (válidas) de PA tanto del día y de noche. Para ello se programa el equipo para que con este porcentaje de registros se pueda evaluar la tendencia de PA del sujeto durante las 24 h. En nuestro medio programamos los registros diurnos cada 15-20 min y nocturnos cada 30 minutos². Menos de esto, aumenta la incerteza y será de criterio médico si se utilizan estos datos.

En promedio la PA medida en el consultorio es más alta que la obtenida en el MAPA⁹. Una presión promedio de 24 horas <130/80 mmHg equivale a una presión de 140/90 mmHg en consulta.

En sujetos normotensos un estudio mostró que el percentil 95 de la presión arterial de 24 horas era 133 mmHg de PA sistólica (PAS) y 82 mmHg de PA diastólica (PAD)¹⁰. En el estudio PAMELA¹¹, se objetivó que el límite alto de “normalidad” para la presión sistólica y diastólica ambulatoria oscilaba entre un rango de 120 a 130 mmHg y 75 a 81 mmHg, respectivamente. Basado en lo anterior, la determinación de los valores que constituyen normalidad versus anormalidad en la interpretación del MAPA ha sido controversial.

Se ha logrado, sin embargo, estandarizar a través de consensos las cifras de PA promedio en el día, en la noche y en las 24 horas, que permiten diagnosticar hipertensión arterial en el adulto a través del MAPA. Estas cifras son una PA \geq 130/80 durante las 24 horas; \geq de 135/85 durante el día; y/o \geq 120/70 durante la noche

(período de sueño). Estas mediciones son consideradas las determinaciones más fundamentales y clásicas del estudio ambulatorio.^{12,13,14}

En la interpretación de esta técnica está además el reporte de carga de PA que corresponde al porcentaje de cifras tensionales que exceden a los cortes prefijados como normales. Se ha considerado una carga por sobre 40% como anormal²; aunque otras publicaciones consideran cargas sobre 25% como “altas”. No obstante, en un sujeto no hipertenso el significado de una carga alta es incierto y no ha sido definitorio de hipertensión. Aunque algunos reportes han correlacionado la carga con daño de órgano blanco, ha sido discutible su rol en lo clínico; tanto así que el Reporte Europeo⁶ no lo aconseja medir, e informa sobre la propuesta de algunos grupos por registrar el área debajo de la curva tiempo-presión cuando la PA excede los valores umbrales¹³. El estudio más grande realizado (8711 pacientes) no pudo demostrar que la carga (ya sea en porcentaje >40% o área bajo la curva) aportara mayor predictibilidad de riesgo que solo las cifras de presión.¹⁴ De todas maneras siempre son los valores promedios de presiones, ya sea de 24 h, día o noche, los que dan el diagnóstico y las cargas solo orientan a éste.

La caída de la PAM (presión arterial media) durante la noche (reposo o el sueño) se conoce como dip nocturno. Esta caída se considera normal si el descenso de la PA media (de preferencia) o en su defecto la sistólica nocturna es >10% hasta 20%, de la PA media o sistólica diurna, lo cual equivale a una relación noche/día de < 0.9. Tiene una distribución normal en la población general. Se considera dip reducido o insuficiente a una caída de la PA entre 1 a 10%. A la vez, ausencia de dip (non dipper) corresponde a la falta de reducción de la PA durante el sueño. Entre el 25% y 35% de los pacientes hipertensos no muestran dip lo que se traduce en un riesgo aumentado de accidente vascular encefálico (AVE), o de hipertrofia ventricular izquierda y se ha asociado a condiciones como SAHOS, diabetes, insuficiencia cardíaca, entre otras.

Esto se traduce a un peor pronóstico cardiovascular tanto en normotensos como en hipertensos¹⁵. Se considera dip extremo a la caída de la PA >20%, que se corresponde con una relación de \leq 0.8. Estudios han demostrado que en los pacientes hipertensos dipper extremo, están asociados a mayores eventos CV, principalmente en pacientes con enfermedad aterosclerótica¹⁶. Finalmente, un dip invertido o “riser” corresponde al incremento absoluto de la PA durante la



noche versus el día, lo cual traduce una hipertensión nocturna asociada a un incremento del riesgo cardiovascular^{17,18} y se considera un posible marcador de presencia de SAHOS.

Como toda variable biológica, siendo el dip una diferencia de presiones arteriales medias entre el día y noche, no es igual que la caída nocturna sea 0% o 10%. Incluso el monitor programado a ciertos horarios no incluye dip que se observa a veces en el período matinal precoz (ej. 08-09 h). Por esto, siempre es útil observar la curva de presiones más que cifras numéricas absolutas. Considerando este motivo, ciertas sociedades han denominado "dip atenuado" e aquellas caídas de PAM, algunas entre 1 - 10% y otras entre 5.0 - 9.9%, como se lo incluyó en la guía chilena del 2009².

Al igual que nosotros, la Sociedad Europea de Hipertensión recomienda esta clasificación del dip⁹.

Categoría	
Dipping normal	Presión se reduce en la noche entre más de 10 y 20 % de los valores de día
Dipping reducido (atenuado)	Presión se reduce en la noche entre 1% a 10 % de los valores de día
Nondipping y rising (invertido)	Presión no se reduce o aumenta en la noche
Dipping extremo (exagerado)	Presión se reduce en la noche más de 20% de los valores de día

También se recomienda describir en el informe la presión de pulso, que corresponde a la diferencia en 24 h. entre la PAS y la PAD. Se considera una presión de pulso normal o esperable con un valor de hasta 50 mmHg. Si es > 55 mmHg se considera anormal y es patológicamente significativa en el pronóstico de tener un Infarto agudo del miocardio (IAM), o AVE en especial en mayores de 55 años¹⁹. Se registra habitualmente un incremento de la presión de pulso en el anciano por aparición de rigidez arterial.

Otra característica es la variabilidad de la PA, cuantificada como la desviación estándar de la PA promedio sistólica y diastólica tanto en el día como en la noche. Aunque esta variabilidad se ha asociado a presencia de hipertensión más severa, no existe un valor determinado que indique anormalidad. Finalmente es conveniente que se observe la PA de la primera hora de la mañana posterior al despertar del sujeto. La hipertensión de la mañana se ha asociado a eventos isquémicos cerebra-

les; sin embargo, existen varios problemas metodológicos en la medición de la hipertensión matinal, con baja reproducibilidad y definiciones variables, que han hecho que esta medición sea utilizada mayormente en estudios y no en la práctica clínica de rutina.

La Figura 1 muestra esquemáticamente como proceder a interpretar un MAPA.

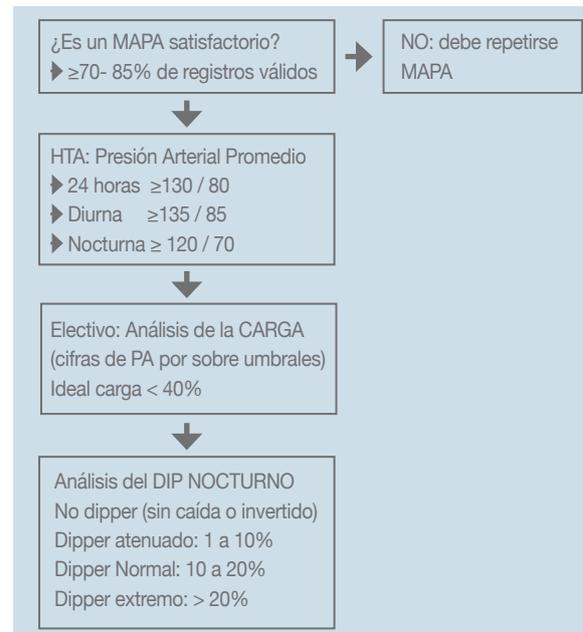


Figura 1: Pasos para Interpretar de forma simple un MAPA

Umbral de normalidad – anormalidad

La ventaja del registro de la PA fuera de la oficina es que aporta mediciones en diferentes ambientes, más representativos de la vida cotidiana del paciente que en la consulta médica.

La variación circadiana de la PA y su asociación a eventos CV (IAM, o AVE) ha quedado bien establecida. La PA sigue un patrón reproducible, caracterizado por: 1) valores bajos de PA durante el sueño; 2) un aumento por la mañana al despertar, coincidiendo con la transición del sueño a vigilia; y 3) un tramo sostenido de valores altos.

Como sucede con las mediciones de PA convencionales, los niveles normales para MAPA han sido objeto de mucho debate. El tema es más complejo que la medición en la consulta médica por cuanto se requiere definir los valores en el período diurno y nocturno. La "International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome" (IDACO)²⁰



basada en 5682 participantes seguidos por 9,7 años, determinó los umbrales de PA en MAPA, evaluando a 10 años el riesgo de eventos CV, correlacionado con HTA en la consulta médica (>140/90). Los valores umbrales han sido validados en las guías NICE, JNC7, ESH/ESC 2013. Los valores se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1
Umbrales de Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA)

Periodo de Tiempo	Normal (mmHg)	Hipertensos (mmHg)		
		Presión Arterial Sistólica		Presión Arterial Diastólica
Diurno	<135 / 85	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturno	<120 / 70	≥ 120	y/o	≥ 70
24 horas	<130 / 80	≥ 130	y/o	≥ 80
Descenso de la Presión Arterial Nocturna (Dipper)				
Porcentaje de descenso	normales >10 <20%	Anormales <10% o >20%		

Si bien es cierto que los valores de PA han sido validados para adultos, se mantiene sin resolver si los umbrales son aplicables para todo rango de edad (jóvenes, adultos mayores, muy mayores y embarazadas). En otro capítulo de estas recomendaciones, se abordará este tema.

En el monitoreo de presión ambulatorio la comparación de las presiones medias de día y noche se basan en el diario del paciente o en una definición fija de horarios, por ejemplo, día: de 9 a 21 horas, noche: de 01 a 06 horas como recomienda la Sociedad Europea de Hipertensión⁹. En nuestro medio, habitualmente se ponen horarios de 07-23 h para el período diurno y 23-07 h para el nocturno.

Hipertensión de bata blanca (HBB)

La PA normalmente es más alta en la consulta que fuera de ella, lo que se atribuye a una respuesta de alerta o ansiedad. Ésta diferencia entre las dos presiones se llama “efecto de bata blanca”. Se define como “hipertensión de bata blanca”, al hallazgo de la PA repetidamente elevada en consulta (>140/90mmHg), pero normal en el ambiente ambulatorio (MAPA < 130/80mmHg, MAPA diurno < 135/85 mmHg o monitoreo domiciliario (MDPA) < 135/85mmHg) en pacientes sin tra-

tamiento antihipertensivo. Tiene una prevalencia de 10-25% en la comunidad y aumenta con la edad. El pronóstico a largo plazo es controversial: algunos meta-análisis muestran un aumento del riesgo cardiovascular comparado con el grupo de verdaderos normotensos, pero otros estudios no lo han podido demostrar o es solo leve^{21,22}

Un estudio muestra que, de los HBB, sólo los grupos de mayor edad (>60 años) y con más de 3 FRCV presentaron un incremento de su riesgo, comparado con los normotensos. Por lo tanto, el grupo de pacientes de mayor edad y con varios FRCV son los que requieren un seguimiento más estrecho y estricto control de los factores de riesgo²³. Los pacientes con HBB tienen riesgo aumentado de desarrollar HTA sostenida, daño de órgano blanco y aumento de la prevalencia de daño metabólico como diabetes.

Es debatida la necesidad del tratamiento de estos pacientes, pero se recomienda la modificación de estilos de vida y seguimiento regular con MAPA o MDPA.

Hipertensión Enmascarada

Es el hallazgo de PA normal en la consulta (<140/90mmHg) pero elevada en forma ambulatoria, (MAPA ≥130/80 mmHg, MAPA diurno ≥ 135/85 mmHg o MDPA ≥ 135/85mmHg), en pacientes sin terapia hipotensora. La “hipertensión no controlada enmascarada” se define con los mismos criterios, pero en pacientes que están recibiendo tratamiento hipotensor¹. La prevalencia de hipertensión enmascarada se estima entre 10-15%, siendo mayor en pacientes con prehipertensión que en los pacientes con PA normal. La incidencia de complicaciones cardiovasculares es el doble que en los normotensos y es similar que los pacientes con HTA persistente. Es más frecuente en pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica y apnea obstructiva del sueño^{24,25,26}.

En la HTA enmascarada se debe considerar el tratamiento farmacológico por el aumento del riesgo cardiovascular y se debe buscar en forma especial en los pacientes con PA normal alta, daño de órgano blanco asintomático o riesgo cardiovascular elevado²⁷.

Otro tipo de pacientes tienen solo la presión promedio de horario nocturno alterada, >120/70 mm Hg, con presión en control médico estándar < 140/90, presión promedio de 24 horas < 130/80 y presión promedio diurna < 135/85; en estos casos, se considera “Hipertensión nocturna aislada” y debe ser considerada como una forma de HTA enmascarada.



Figura 2: Definición de Hipertensión de bata blanca; categorías de HTA de acuerdo a clínica y a MaPa.

•Definición de Hipertensión de bata blanca

Pacientes sin tratamiento con PA elevada en consulta >140/90 mmHg:

- y MAPA 24 hrs < 130/80 mmHg
- y/o MAPA Diurno < 135/85 mmHg
- y/o MAPA Nocturno < 120/70 mmHg
- o Monitoreo Domicilio < 135/85 mmHg

•Definición Hipertensión Enmascarada

Pacientes sin tratamiento con PA en consulta < 140/90 mmHg :

- y MAPA 24 hrs \geq 130/80 mmHg
- y/o MAPA diurno \geq 135/85 mmHg
- y/o MAPA nocturno \geq 120/70
- Monitoreo domicilio \geq 135/85 mmHg

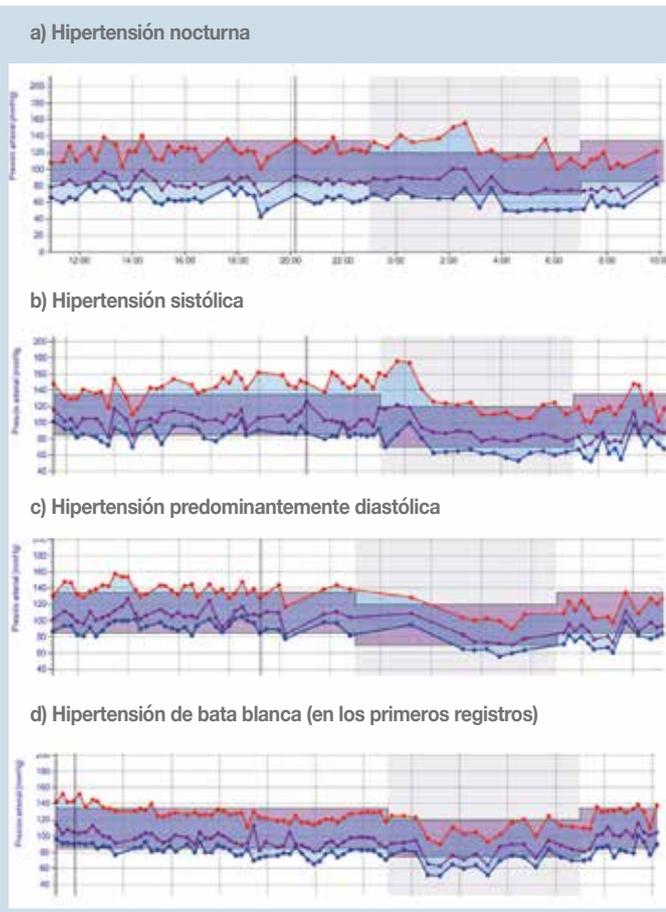
•Definición Hipertensión No controlada Enmascarada

Pacientes con tratamiento con PA en consulta <140/90 mmHg y criterios similares a Hipertensión enmascarada

Presión Arterial Clínica	Categorías de Hipertensión	
	HTA bata blanca	HTA sostenida
Normotensión sostenida	HTA Enmascarada	
Normal	Elevado	

Monitoreo Ambulatorio PA

Figura 3. Distintos tipos de HTA



La Figura 2 define Hipertensión de bata blanca e Hipertensión Enmascarada de acuerdo con las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión.

En la Figura 3 se ilustran distintos tipos de hipertensión de tal como se obtienen del gráfico que acompaña a los informes de MAPA

¿Cuándo repetir el MAPA en la práctica clínica?

La necesidad de controlar con MAPA depende de varios factores, por lo tanto, dependerá, principalmente, del criterio clínico y de la disponibilidad de aparatos de monitoreo.

En el caso de una HTA aparentemente severa o resistente, cuando hay daño de órgano blanco, o haya comorbilidades, como Diabetes Mellitus o antecedente de enfermedad cardiovascular familiar prematura, parece necesario.

En una HTA leve, sin daño de órgano blanco, ni otros hechos relevantes, se puede controlar en forma más espaciada con el monitoreo de 24 horas y preferir el uso de control de presión arterial domiciliario.

Hay situaciones específicas que requieren repetir el MAPA en intervalos de tiempo relativamente cortos, de 3-6 meses o incluso menos y son: la necesidad de confirmar el diagnóstico de HBB y de HTA enmascarada, la confirmación de hipertensión nocturna y el seguimiento de pacientes de alto riesgo, aquellos ya con daño de órgano blanco, especialmente cuando se supone que se ha logrado el tratamiento óptimo.



Valores de monitoreo de presión arterial según edad gestacional. (la presión arterial máxima para cada tramo se expresa entre paréntesis).

Edad gestacional (semanas)	PA ambulatoria de 24 hPA				ambulatoria nocturna			
	9-17	18-22	26-30	31-40	9-17	8-22	26-30	31-40
PAS (mmHg)	101-118 (121)	96-127 (126)	97-133 (128)	103-136 (131)	93-109 (110)	88-120 (114)	87-125 (117)	85-131 (123)
PAD (mmHg)	60-71 (73)	56-78 (76)	56-84 (78)	57-85 (82)	50-64 (64)	46-68 (66)	46-76 (68)	47-77 (72)

Tabla 2. Nivel normal máximo definido como la media + 2DS

Grupos especiales

a) MAPA en embarazo:

El MAPA tiene un rol tanto en el diagnóstico, seguimiento y control de HTA en el embarazo, como en su correlación con complicaciones maternas y/o fetales.

El MAPA es particularmente útil durante el embarazo, en el diagnóstico de HBB e HTA enmascarada. Hasta un tercio de las mujeres embarazadas pueden presentar HBB, en cuyo caso deben ser manejadas sin fármacos antihipertensivos, aunque se ha visto una leve mayor tendencia a evolucionar con preeclampsia. Esto se asocia a un mejor pronóstico al MAPA que la HTA permanente. Esta condición puede mantenerse hasta en un 50% de los embarazos con buen desenlace, un 40% pasa a HTA benigna y solo un 8% desarrolla preeclampsia con proteinuria, siendo esta cifra de 22% en mujeres con HTA gestacional confirmada con MAPA. La HTA nocturna ocurre hasta en un 60% de las mujeres embarazadas y es mayor en preeclampsia que en HTA gestacional, confiriendo un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales²⁸.

Se ha descrito una relación inversa entre la presión de pulso y PAD diurna, medida por MAPA, y peso al nacer. Es así como un aumento de 5 mmHg de PAD se asocia a una disminución en 68.5 gr de peso al nacer en embarazadas hipertensas no proteinúricas²⁹.

Los valores de la Sociedad Europea de Hipertensión se expresan en la Tabla 2.

b) Mapa en Niños:

Existe consenso en que el MAPA es indispensable en el manejo de la HTA en niños y adolescentes. En este grupo, la HTA enmascarada es más frecuente que la HBB,

siendo la primera un precursor de HTA permanente^{30,31} asociándose a hipertrofia ventricular izquierda y la aparición de microalbuminuria en el subgrupo de niños con diabetes tipo 1³². Es un aporte en la HTA secundaria, como la enfermedad renal crónica.

En niños y adolescentes los valores de referencia de presión arterial normal y elevada en consulta y en MAPA se desarrollaron de la distribución de la presión arterial en grupos de niños separados por edad, género y altura. En la Tabla 3 se expresan estos datos y se han promediado los intervalos de altura. El percentil 95 es diagnóstico de hipertensión ya sea sistólica, diastólica o ambas. Lo ideal es estar bajo el percentil 90.

Tabla 3
Percentiles de MAPA (sistólicas y diastólicas) para uso clínico en niños y adolescentes

Altura (cm)	Niños				Niñas			
	Día		Noche		Día		Noche	
	90	95	90	95	90	95	90	95
120	122/80	125/82	103/60	106/63	118/80	120/82	103/63	106/65
			1					
125	122/80	125/82	105/60	108/63	119/80	121/82	104/63	107/66
			1					
130	122/80	126/82	106/60	110/64	120/80	122/82	106/63	108/66
			2					
135	123/80	126/82	108/60	111/65	120/80	123/82	107/63	109/66
			3					
140	123/80	126/82	109/60	113/65	121/80	124/82	108/63	110/66
			3					
145	124/79	127/81	111/60	114/66	123/80	125/82	109/63	112/66
			4					
150	125/79	128/81	112/60	116/66	124/80	126/80	110/63	113/66
			4					
155	127/79	130/81	113/60	117/66	125/80	128/82	111/63	114/66
			4					
160	129/79	133/81	114/60	118/66	126/80	129/82	111/63	114/66
			4					
165	132/80	135/82	116/60	119/66	127/80	130/82	112/63	114/66
			4					
170	134/80	138/82	117/60	121/66	128/80	131/82	112/67	115/71
			4					
175	136/80	140/83	119/60	122/66	129/81	131/82	113/63	115/66
			4					
180	138/80	142/83	120/60	124/66	-	-	-	-
			4					
185	140/80	144/84	122/60	125/66	-	-	-	-
			6					

c) Fibrilación auricular

La medición de la PA en pacientes con fibrilación auricular (FA) es menos precisa, ya que esta arritmia presenta



variaciones latido a latido en el volumen expulsivo. Hay poca información sobre el rol del MAPA en pacientes con FA. Teóricamente debería ser una ventaja el tener múltiples mediciones de presión arterial, ya que esto disminuiría la variación basal de las mediciones en FA.

En estudios de MAPA en FA la proporción de lecturas con error, la variación de la PA y el coeficiente de repetición no parece ser distinto de los pacientes en ritmo sinusal.

La presión arterial diastólica usando un monitor de MAPA en pacientes con FA es levemente mayor a la PA tomada en consulta, o con MAPA cuando el paciente recobra ritmo sinusal³³.

Finalmente, no hay razones para no utilizar los estudios con MAPA en pacientes en FA.

Hipotensión Arterial:

Hay ocasiones que el MAPA permite diagnosticar hipotensión arterial, ya sea de condición espontánea o anómala secundaria a algún trastorno patológico o, como es lo más frecuente, secundaria a exceso de terapia hipotensora.

Los criterios más aceptados para hipotensión sistólica y diastólica (S/D) en el MAPA son:

1.- Promedio diurno (S/D) <105 y/o 65 mm Hg; promedio nocturno (S/D) <90 y/o 50 mm Hg; y en 24 h (S/D) <100 y/o 60 mm Hg³⁴.

2.- Constatar al menos en 2 registros consecutivos presiones diurnas inferiores a 100/65 mmHg y nocturnas a 90/50 mmHg. Si es sólo un episodio se especificará el horario.

Clasificación de las cifras de Hipertensión:

En la literatura no existe consenso sobre clasificar las cifras de presión arterial de los promedios obtenidos al

MAPA. En las guías nacionales de 2009 se clasificó la hipertensión en etapas 1 y 2 de acuerdo con el JNC 7 del 2003. Otras publicaciones usan la clasificación de la Sociedad Europea de HTA y Cardiología en etapas^{1,2} y 3. Sin embargo, estas clasificaciones son con mediciones de PA en oficina y no con MAPA. Por este motivo solo clasificaremos de hipertensión o normotensión. Existe en algunos autores, el concepto de prehipertensión si los promedios son normales o limítrofes, pero sus cargas están aumentadas (mayores al 40%). Esto se hace para orientar al médico sobre el riesgo aumentado del paciente, pero en ningún caso valida el dar terapia antihipertensiva, y queda al criterio médico su seguimiento.

Conclusiones del examen: ¿Qué buscar?

- 1.- Promedios altos o normales.
- 2.- Las cargas concuerdan con los promedios o se distribuyen en algún horario particular? (no sirven como diagnóstico).
- 3.- Presión de pulso. Clasificar.
- 4.- Tiene o no tiene dip? Clasificarlo.
- 5.- Analizar la curva de presiones: horas de hipertensión, ver efecto de la medicación durante el día, ¿hay realmente dip, aún acertado?
- 6.- Describir: ¿Cómo está la frecuencia cardiaca en esos períodos?
- 7.- Anotar siempre si el examen se hizo bajo tratamiento medicamentoso y si este es efectivo total o parcialmente.



Referencias

- 1.- PARATI G, STERGIOU G, O'BREIN E et al. European Society of Hypertension practice Guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens* 2014; 32:1359-66
- 2.- PRAT H, VALDES G, ROMÁN O et al. Actualización de las recomendaciones sobre el uso de la monitorización ambulatoria de presión arterial. Documento de consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión. *Rev Med Chile* 2009; 137:1234-47
- 3.- MC-NAB P; JALIL J. Valor pronóstico de la monitoría ambulatoria de presión arterial en pacientes hipertensos: Observaciones en la literatura. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 89-95
- 4.- TORRES G, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, MARTÍNEZ-ALONSO M, GÓMEZ S, SACRISTÁN O, CABAU J, BARBÉ F. Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Screening of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17:802-09.
- 5.- HERMIDA R, MOYÁ A, AYALA D. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo vascular *Endocrinol Nutr.* 2015; 62 (8):400-10
- 6.- O'BRIEN E, PARATI G, STERGIOU G et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring *J Hypertens* 2013 31:1731-68
- 7.- HEAD G, MCGRATH B, MIHAILIDOU A et al. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J Hypertens* 2012; 30: 253-66
- 8.- O'BRIEN E. 24-h ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation. *J Int Med* 2011; 269:478-95.
- 9.- HEAD GA, MIHAILIDOU A, DUGGAN K et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340:c1104
- 10.- STAESSEN J, O'BRIEN E, ATKINS N et al. Ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993; 11:1289-97
- 11.- MANCIA G, SEGAR, BRAVIC et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-90
- 12.- O'BRIEN E, COATS A, OWENS P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320:1128-34.
- 13.- NOBRE F, MION D Jr. Is the area under blood pressure curve the best parameter to evaluate 24-h ambulatory blood pressure monitoring data? *Blood Press Monit* 2005; 10:263-70.
- 14.- LI Y, THIJLS L, BOGGIA J et al. Blood Pressure Load Does Not Add to Ambulatory Blood Pressure Level for Cardiovascular Risk Stratification. *Hypertension* 2014; 63: 925-33.
- 15.- OHKUBO T, HOZAWA A, YAMAGUCHI J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183-89.
- 16.- AMAH G, OUARDANI R, PASTEUR-ROUSSEAU A. et al. Extreme-Dipper Profile, Increased Aortic Stiffness, and Impaired Subendocardial Viability in Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017; 30(4):417-26
- 17.- NAKAI K, FUJII H, WATANABE K et al. Riser pattern is a predictor of kidney mortality among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* 2016; 38 (5):476-81
- 18.- PARK JH, LEE HS, KIM JH. et al. Reverse dipper and high night-time heart rate in acute stage of cerebral infarction are associated with increased mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(5):1171-6
- 19.- VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, et al.. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension.* 1998; 32(6):983-88.
- 20.- KIKUYA M, HANSEN TW, THIJLS L et al. Diagnostic thresholds or ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation.* 2007; 115 (16): 2145-52
- 21.- STERGIOU GS, ASAYAMA K, THIJLS L et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2014; 63:675-82.
- 22.- FRANKLIN SS, THIJLS L, ASAYAMA K, et al., IDACO Investigators. The cardiovascular risk of whitecoat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2033-43.



- 23.- FRANKLIN SS, THIJIS L, HANSEN TW et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012; 59:564-71
- 24.- FRANKLIN SS, THIJIS L, LI Y, HANSEN TW, BOGGIA J, LIU Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension* 2013;61:964 e71.
- 25.- GOROSTIDI M, SARAFIDIS PA, DE LA SIERRA A, SEGURA J, DE LA CRUZ JJ, BANEGAS JR, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: a 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis* 2013;62: 285e94.
- 26.- DRAGER LF, DIEGUES-SILVA L, DINIZ PM, BORTOLOTTI LA, PEDROSA RP, COUTO RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens* 2010;23: 249e54.
- 27.- MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, et al; List of authors Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281–1357.
- 28.- BROWN MA, DAVIS GK, MCHUGH L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 2001; 19:1437- 44.
- 29.- WAUGH J, PERRY IJ, HALLIGAN AW, DE SWIET M, LAMBERT PC, PENNY JA, et al. Birth weight and 24-h ambulatory blood pressure in non-proteinuric hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 633– 637.
- 30.- LURBE E, CIFKOVA R, CRUICKSHANK JK, DILLON MJ, FERREIRA I, INVITTI C, et al., European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719 - 42.
- 31.- URBINA E, ALPERT B, FLYNN J, HAYMAN L, HARSHFIELD GA, JACOBSON M, et al., American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 52:433-51.
- 32.- LURBE E, REDON J, KESANI A, PASCUAL JM, TACONS J, ALVAREZ V, BATLLE D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805.
- 33.- STERGIOU GS, KOLLIAS A, DESTOUNIS A, TZAMOURANIS D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:2074 – 82.
- 34.- DIVISÓN-GARROTE J; BANEGAS J; DE LA CRUZ J. et al. Hypotension based on office and ambulatory monitoring blood pressure. Prevalence and clinical profile among a cohort of 70,997 treated hypertensives. *Journal of the American Society of Hypertension* 2016; 10(9): 714-23.



50 AÑOS DE TRASPLANTE DE CORAZÓN

La operación que enmudeció al mundo y cambió para siempre el concepto de muerte

Ricardo Zalaquett

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

Recibido el 10 de diciembre 2017 / Aceptado el 27 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 275 - 282

Resumen

Cuando el 3 de diciembre de 1967 Christiaan Barnard efectuó el primer trasplante de corazón no solo efectuó una operación que enmudeció al mundo sino que también cambió el concepto de muerte para siempre. Pero esta operación fue la culminación de un proceso que se inició con Alexis Carrel en 1910 y que no solo

incumbe a la cirugía, sino que también a la inmunología y la infectología, así como a la ética, la filosofía y la teología.

Como en todos los grandes avances de la cirugía, es posible reconocer 3 grandes etapas en el desarrollo histórico del trasplante cardiaco: investigativa, clínica y moderna, las cuales se revisan en esta publicación.

Correspondencia:

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



50 YEARS AFTER THE FIRST HEART TRANSPLANT

The operation that stunned the world and for ever changed the concept of death

When on December 3, 1967, Christiaan Barnard performed the first human-to-human heart transplant, he not only performed an operation that stunned the world, but it also changed for ever the concept of death. This operation was the culmination of a process initiated by Alexis Carrel in 1910 concerning not only surgery but also immunology and infectious diseases as well as ethics, philosophy and theology.

In the historical development of heart transplantation, as in all major advances in surgery, it is possible to recognize 3 eras: the research, the clinical and the modern eras, which are reviewed in this paper.

Keywords: Heart transplantation; History, Medicine; Immunology; Brain death



El domingo 3 de diciembre de 1967 el mundo fue impactado por una noticia espectacular y sobrecogedora proveniente de Ciudad del Cabo, Sudáfrica: CHRISTIAAN NEETHLING BARNARD, cirujano del Hospital GROOTE SCHUUR de dicha ciudad, había trasplantado con éxito el corazón de un ser humano a otro ser humano (Figura 1).

Figura 1.



Christiaan Neethling Barnard.

El receptor era LOUIS WASHKANSKY, comerciante de 54 años, hombre corpulento y optimista, postrado en una cama de dicho hospital por una insuficiencia cardiaca. La donante era una joven oficinista de 25 años, DENISE ANN DARVALL, atropellada junto a su madre, por un automovilista, quedando con el cráneo aplastado. Su padre donó, a nombre de ella, además del corazón, los riñones. Uno de estos fue enviado a un hospital distante a 36 kilómetros y trasplantado a un niño de 10 años, JONATHAN VAN WYK, que se aprontaba a morir por una insuficiencia renal.

Para evitar el rechazo del corazón de Denise por Louis, se usó una combinación de irradiación local, hidrocortisona, azotihaprina, prednisona y actinomicina-C. Se tomaron todas las medidas de esterilidad imaginables, pero Washkansky falleció 18 días después, la madrugada del 21 de diciembre, de una neumonía por pseudomonas¹.

Barnard no se desanimó, ni menos se amilanó. Antes de 2 semanas, el 2 de enero de 1968, realizó su segundo trasplante. El receptor fue el dentista PHILIP BLAIBERG y el donante el mulato CLIVE HAUPT. Así, en pleno apartheid, el corazón de un hombre de raza negra, como antes el de una mujer, latió en un hombre blanco, en este último caso, por casi 2 años, exactamente 563 días, siendo Blaiberg la primera persona que egresó viva de un hospital tras someterse a un trasplante cardiaco.

El 28 de junio de 1968, JORGE KAPLAN MEYER, en el Hospital ALMIRANTE NEFF, de Viña del Mar, realizó el primer trasplante cardiaco en Chile (Figura 2). La paciente fue MARIA ELENA PEÑALOZA, costurera de 24 años con una insuficiencia cardiaca secundaria a una valvulopatía. María Elena sobrevivió 6 meses, para morir luego de una infección. Este fue el tercer trasplante cardiaco hecho en Latinoamérica y María Elena la segunda mujer trasplantada de corazón en el mundo.

Figura 2.

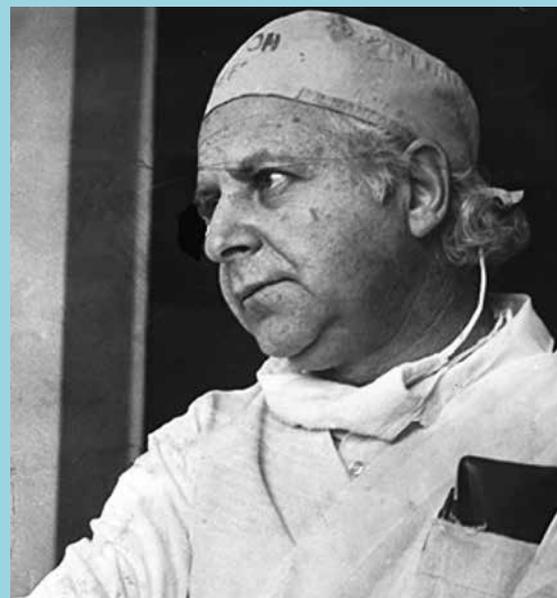


Figura 2. Jorge Kaplan Meyer.



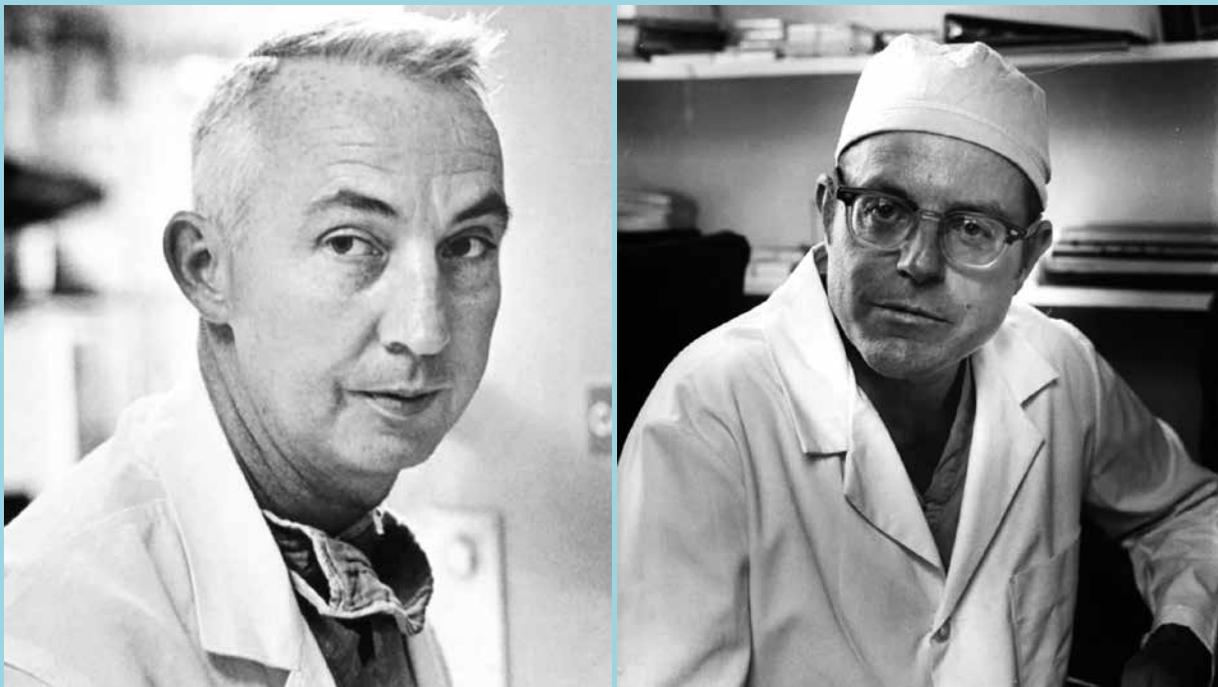
La historia del trasplante de corazón es una historia de nuestro tiempo, que abarca no solo a la cirugía, sino que también a la inmunología y a la infectología, y, muy especialmente, a la ética, la filosofía y la teología, ya que cambió para siempre el concepto de muerte que hasta entonces se tenía. Como en todos los grandes avances de la cirugía es posible reconocer 3 grandes etapas en el desarrollo histórico del trasplante cardiaco: investigativa, clínica y moderna^{2, 3}.

La etapa investigativa. La etapa investigativa del trasplante de corazón abarca más de 100 años. Se inicia con ALEXIS CARREL en 1890 con sus experimentos en anastomosis vasculares y que culmina con su célebre publicación, junto a CHARLES GUTHRIE, "The Transplantation of Veins and Organs", en la que describe numerosas nuevas operaciones, entre estas, el primer trasplante heterotópico de corazón⁴. Carrel trasplantaba el corazón al cuello de un animal utilizando la arteria carótida y la vena yugular. Sin embargo, si bien las arterias coronarias eran perfundidas, el corazón trasplantado no efectuaba ningún apoyo circulatorio efectivo. Luego de Carrel hay un "silencio" de casi 20 años hasta que en 1933, MANN, de la Clínica Mayo, comunica 2 técnicas quirúrgicas de trasplante cardiaco heterotópico⁵. Mann y colaboradores en su publicación

hacen un comentario en relación al rechazo, reconociendo que el autotrasplante se acompañaba en general de éxito, pero el homotrasplante en general originaba un rechazo que llevaba al fracaso.

Si bien Carrel y Mann fundan las bases históricas experimentales del trasplante de corazón, quien realmente estuvo adelantado a su tiempo fue el cirujano ruso VLADIMIR DEMIKHOV, que es el primero en efectuar trasplantes cardiacos auxiliares ("piggyback") en perros, ya en 1946, con sobrevividas de hasta 32 días. Pero, más aún, Demikhov es el primero en efectuar un trasplante cardiaco ortotópico experimental con éxito, en tiempos en que el concepto de hipotermia no había sido introducido y la máquina corazón-pulmón no había sido inventada aún. Sus trabajos, además, proporcionaron las primeras evidencias de que un corazón trasplantado podía asumir función de bomba en el animal receptor. Pero, Demikhov no publicó en inglés, por lo que permaneció ignorado por el mundo occidental^{2, 3}. De hecho, el trasplante cardiaco desapareció de la literatura anglosajona en 1933 con la comunicación de Mann y solo reaparece casi 20 años después, en 1951, con MARCUS, WONG y LUISADA, de Chicago⁶. Estos investigadores desarrollan una elaborada técnica en la que utilizan 3 perros: un donante, un receptor y un tercero que sostiene el corazón del donante mientras

Figura 3.



Norman Shumway y Richard Lower.



este permanece desconectado de la circulación. Con esto, Marcus y colaboradores introdujeron el primer método de preservación del corazón donante. A partir de esta comunicación de 1951, el trasplante cardiaco se quedó para siempre en la literatura experimental.

El 23 de diciembre de 1954 se produjo un avance que marca el desarrollo histórico del trasplante de órganos en general. Ese día, MURRAY, MERRILL y HARRISON, en el hospital PETER BENT BRIGHAM, en Boston, efectúan el primer trasplante de riñón en gemelos monocigóticos⁷. El éxito de esta operación fue un gran impulso para el trasplante cardiaco, lo que junto a la aparición de nuevas tecnologías en la cirugía cardiaca en general, como la hipotermia y la máquina de circulación extracorpórea, permitieron una mayor y más larga sobrevivencia de los animales de experimentación⁸. Con esto, sin embargo, se hizo evidente un problema mucho mayor: el rechazo tisular.

En 1957, los investigadores de la Universidad de Mississippi toman la delantera, utilizando por primera vez una máquina de circulación extracorpórea para sus experimentos en animales, y culminando en 1964 con el primer trasplante cardiaco en un ser humano, utilizando como donante a un chimpancé, aunque sin éxito, falleciendo el paciente una hora después^{9,10}.

En 1960, por así decirlo, irrumpe el grupo de NORMAN SHUMWAY y RICHARD LOWER (Figura 3), de la Universidad de Stanford, dando inicio a una serie de publicaciones en las que comunican importantes logros¹¹. Ese año publican un trabajo clásico en el que describen sus experimentos en homotrasplante cardiaco ortotópico en perros, utilizando circulación extracorpórea e introduciendo la técnica de preservación auricular parcial (“cuff auriculares”). Los resultados fueron impresionantes y la sobrevivencia de los animales ya no se midió en horas sino que en días, con lo que la técnica de cuff auricular se convirtió en el estándar para investigadores y cirujanos, siendo conocida hasta hoy como la “Técnica de Shumway”. Pero, al mismo tiempo, toman clara conciencia del problema de rechazo del homoinjerto, sosteniendo que no podrá ser evitado hasta que su naturaleza sea mejor entendida. Predicen que cuando esto ocurra se encontrarán los medios para modificar la producción de antígenos homólogos o la respuesta inmunológica del huésped, sin dañar a este o al injerto^{2,3}.

Shumway y colaboradores, en el intertanto, orientaron sus esfuerzos a perfeccionar la técnica quirúrgica, y, con sorprendente visión de futuro, a las técnicas de

preservación del corazón. Así, una vez demostrado fehacientemente que el corazón extirpado podía ser reimplantado para cumplir su función de bomba nuevamente, los esfuerzos fueron destinados al mayor de los problemas: EL RECHAZO TISULAR.

Gran parte del conocimiento temprano del rechazo se originó de los trabajos experimentales en animales en trasplante renal, que datan de la primera y segunda década del siglo pasado, los que establecieron que la falla del riñón trasplantado era debida a una “incompatibilidad biológica” entre el donante y el receptor. Más tarde, durante la segunda guerra mundial, los trabajos de PETER MEDAWAR van a revolucionar todo lo conocido en relación al trasplante de órganos: Medawar va a desarrollar y aplicar, por primera vez, el concepto de “Inmunología” al trasplante, a partir a su vez, de los conceptos de “antígeno” y “anticuerpo”, que ya se conocían¹². En 1944, Medawar publica un trabajo clásico en trasplante experimental de piel de conejo, introduciendo aquí el término de “RECHAZO”¹³. Medawar desarrolla varios conceptos fundamentales al respecto, como el rechazo “humoral” y el rechazo “celular”. A comienzos de los años 50, Medawar sugiere que los recientemente descubiertos corticosteroides podrían prevenir o atenuar el rechazo. Sin embargo, las técnicas de inmunosupresión se van a desarrollar lentamente. No es hasta 1962, año en que JOSEPH MURRAY y colaboradores, comunican “el trasplante renal exitoso en recipientes condicionados”, que se inicia el tratamiento inmunosupresor moderno¹⁴. Un año antes se había demostrado experimentalmente que la Azothioprina prolongaba la durabilidad de los riñones trasplantados y en 1960 se había introducido ya un tratamiento combinado de Methotrexato, Cyclofosfamida y Prednisona para el tratamiento del rechazo renal, el que hasta entonces era tratado solo con radioterapia. Rápidamente estos conceptos y técnicas inmunosupresoras se extendieron al trasplante cardiaco experimental, dando resultados alentadores en cuanto a durabilidad del injerto, pero a la vez se hacen evidentes las complicaciones infecciosas así como las derivadas de la toxicidad de estas drogas. También, a comienzos de los años 60 se experimenta con constituyentes del suero hasta producir la globulina antilinfocitaria^{2,3}.

La etapa clínica. Como ya señalamos, el primer intento de trasplante cardiaco en un ser humano se efectuó en 1964 en la Universidad de Mississippi, por un equipo liderado por JAMES HARDY¹⁰. Los obstáculos



los para efectuar un trasplante de corazón entre seres humanos en ese entonces eran inmensos. Puesto que la técnica quirúrgica a utilizar era experimental y los riesgos altísimos y mortales, solo podría intentarse en un paciente moribundo por insuficiencia cardíaca. Por otro lado, como el concepto de “muerte cerebral” aún no era aceptado, para usar un corazón humano toda actividad eléctrica y mecánica tenía que haber cesado definitivamente antes de que el corazón donante pudiera ser resecaado. Así, en la práctica, 2 personas tendrían que morir simultáneamente, una por falla cardíaca y la otra con un corazón normal adecuado para una donación. Es por esto de que en la eventualidad de que un receptor en estas condiciones se presentase, pero con un eventual donante aún vivo, el equipo de la Universidad de Mississippi había decidido que se utilizaría el corazón de un chimpancé, como sucedió el 23 de enero de 1964. Si bien el corazón trasplantado comenzó a latir en forma sostenida, resultó ser proporcionalmente muy pequeño, por lo que no fue capaz de manejar todo el retorno venoso del receptor, falleciendo este una hora después de haber salido de circulación extracorpórea.

Tres días después de que CHRISTIAAN BARNARD el 3 de diciembre de 1967 dejara, desde Ciudad del Cabo, mudo y atónito al resto del mundo, un segundo trasplante se llevó a cabo en el MAIMONIDES MEDICAL CENTER, en Brooklyn, Nueva York, por ADRIAN KANTROWITZ, quien había desarrollado ya, junto a su hermano ingeniero, el balón intraaórtico de contrapulsación y había liderado el primer intento de trasplante de corazón entre 2 seres humanos en la misma institución, el 29 de junio de 1966¹⁵. En esa oportunidad el receptor era un lactante con un corazón univentricular y el donante un recién nacido anencefálico, pero la operación fue abortada en el pabellón de operaciones por falta de apoyo del resto de los médicos involucrados. Ese 6 de diciembre de 1967 el donante fue igualmente un recién nacido anencefálico, pero el receptor fue ahora un lactante de 3 semanas con una atresia tricúspidea. La operación se efectuó bajo hipotermia y paro circulatorio, y si bien el corazón recuperó ritmo sinusal, el niño falleció horas más tarde. Exactamente un mes después, SHUMWAY y su equipo, quienes tanto habían experimentado en el laboratorio y de lo que en gran medida se había beneficiado BARNARD, llevaron a cabo su primer trasplante de corazón en un ser humano¹⁶. Sin embargo, la operación fue técnicamente muy demandante y con múltiples complicaciones postoperatorias, falleciendo el paciente el

día 15 de su postoperatorio por sepsis a gram-negativo. En mayo de 1968, DENTON COOLEY, en BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, inicia su programa de trasplante de corazón, obteniendo una sobrevida significativamente mayor a la observada hasta entonces¹⁷. Sin embargo, estos resultados no se reproducían en el resto de la comunidad cardioquirúrgica, a pesar del gran entusiasmo de esta, lo que había significado que en un año se habían efectuado 102 trasplantes, por 64 equipos quirúrgicos, en 24 países, los que habían sido seguidos de fracaso tras fracaso, por lo que el trasplante de corazón fue abandonado por la gran mayoría de los cirujanos cardíacos, efectuándose en 1971 solo 10 trasplantes³.

Entre los que persistieron, destaca el grupo de SHUMWAY, en la Universidad de Stanford, los que silenciosamente fueron consiguiendo un avance sostenido, con fondos del NIH. Los esfuerzos se dirigieron primero al diagnóstico precoz del rechazo agudo, ya que esto era crucial para la sobrevida de los pacientes. Así, se establecieron criterios clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de rechazo, los que permitieron un tratamiento oportuno y agresivo de este. Se observó que la incidencia y severidad del rechazo era significativamente mayor en los primeros 2 meses y luego disminuían progresivamente. Sin embargo, luego se observó que un grupo de pacientes hacían un “rechazo agudo tardío”, aunque este era menos agresivo que el anterior y podía ser tratado exitosamente solo con prednisona. Distinto resultó ser el “rechazo crónico”, el que se manifestaba como una vasculopatía difusa del corazón injertado, siendo la principal causa de muerte en el largo plazo^{2,3,18}. En 1973 SHUMWAY introduce la “Biopsia Percutánea Transvenosa Endomiocárdica”, con lo que fue posible hacer una correlación definitiva entre los cambios histológicos en el miocardio y los síntomas y signos de rechazo¹⁹. Para 1974, Stanford ya acumulaba un total de 59 trasplantes cardíacos, con una sobrevida de 43% al año, 40% a los 2 años y 26% a los 3 años. Sin embargo, para que el trasplante cardíaco se convirtiera en un tratamiento efectivamente exitoso era necesario desarrollar un mejor tratamiento inmunosupresor.

La etapa moderna. Esta se inicia con la Cyclosporina A, la que fue paulatinamente introducida, primero in vitro, luego en animales y por último en humanos. Esta es un metabolito fúngico aislado de muestras de tierra nórdicas. BOREL comunicó en 1976 por primera vez



los efectos inmunosupresores de la Cyclosporina A, la que actúa selectivamente sobre los linfocitos²⁰. En 1978, en *The Lancet*, se comunicaron 2 trabajos experimentales en animales, uno de los cuales era en corazón de cerdo, demostrándose no solo su efectividad inmunosupresora, sino que además, su baja toxicidad²¹. SHUMWAY rápidamente comenzó a experimentar con Cyclosporina A, para incorporarla a la práctica clínica en 1980, definiendo protocolos para su uso²². Con esto, en 5 años la sobrevida mejoró a 83%, 75% y 70%, a 1, 2 y 3 años, respectivamente, lo que originó un creciente y exponencial interés nuevamente en el trasplante de corazón, en todo el mundo, incluido Chile. Así, en 1987 se reintroduce en nuestro país el trasplante cardiaco en el Hospital Clínico de la Universidad Católica, el que se desarrolla muy paulatinamente, con menos de un trasplante por año en promedio, hasta 1998, año en el que se efectúan 6 trasplantes cardiacos y al año siguiente se efectúan 10²³. Este revivir del trasplante cardiaco se extiende a todo el país, efectuándose ese año 1999 un total de 22 trasplantes en Chile, con lo que el trasplante cardiaco deja de ser un procedimiento excepcional para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal en nuestro país.

La muerte cerebral. Christiaan Barnard no solo llevo a cabo el primer trasplante de corazón humano, sino que también fue el primer cirujano en utilizar el corazón de una víctima de un accidente en “muerte cerebral”, con lo que cambió el concepto de muerte para siempre. Hasta ese momento, la muerte de un ser humano consistía en la pérdida irreversible de las funciones del corazón y los pulmones. Al cumplirse 50 años de este primer trasplante de corazón, si bien el concepto de muerte cerebral es ampliamente aceptado, muchas de las controversias a las que este ha dado origen aún persisten. Para gran parte del público lego, e incluso para algunos profesionales de la salud, un paciente en muerte cerebral “esta para todos los propósitos muerto, pero no realmente muerto”²⁴.

La transición desde muerte cardiaca a muerte cerebral, comenzó, se podría decir, como señala De Georgia²⁴, en 1947, cuándo CLAUDE BECK, en Cleveland, efectuó la primera desfibrilación exitosa en un corazón huma-

no: sorpresivamente, la muerte se hizo “reversible”²⁵. Tres años después, en 1950, BOWER y BENNETT²⁶ desarrollan la ventilación mecánica por presión positiva y en 1955 se fabrica en forma industrial el primer ventilador mecánico, el Bird Mark 7, dando origen a serios y nuevos problemas diagnósticos, pronósticos y éticos en los pacientes comatosos por lesiones cerebrales: “La pregunta es, ¿está el paciente vivo o muerto?”. En 1957 el Papa Pío XII sentencia que los médicos no están obligados a llevar a cabo tratamientos “extraordinarios” en casos que se consideren “desesperanzados” médicamente y, finalmente, en 1965, la American Medical Association formula las guías para el término de la vida²⁴. En paralelo con esta transición de la muerte desde el corazón al cerebro, comienzan los trasplantes de órganos, como más arriba se relata, desde el primer trasplante de riñón en 1954 al primer trasplante de corazón en 1967. Si bien lo habitual inicialmente era usar órganos de cadáveres propiamente tal, los resultados no eran buenos y rápidamente fue madurando la idea de que el uso de “donantes vivos” mejoraría los resultados. En 1966 GUY ALEXANDRE, cirujano belga, define 5 criterios que permitirían declarar la muerte de un individuo y con esto extraer sus órganos para trasplantarlos: 1) midriasis bilateral; 2) ausencia de reflejos; 3) apnea sostenida; 4) hipotensión progresiva con requerimiento de drogas vasoactivas; 5) EEG plano, lo que inmediatamente genero una gran controversia²⁴. En enero de 1968 se formó el Ad Hoc Committee de la Universidad de Harvard para formular una nueva definición de la muerte. Luego de mucha discusión, el comité publicó el 5 de agosto de ese año, en *JAMA*, una definición del “Coma Irreversible” y de la “Muerte Cerebral”²⁷. La preocupación principal del comité fue crear un mecanismo que permitiera la suspensión de las medidas de soporte artificial de la vida en pacientes en coma irreversible o en muerte cerebral. El que con esto fuera posible extraer el corazón de una persona en estas condiciones para trasplantarlo en otra, fue un efecto secundario, pero de enorme importancia, para el desarrollo de los trasplantes en general y del trasplante de corazón en particular, si bien la discusión respecto a la muerte cerebral continuó por muchos años más, y fue seguida por numerosos otros comités y declaraciones²⁴.



Referencias

- 1- BARNARD CN. A human cardiac transplant. An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;41:1271-4.
- 2- DiBARDINO DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J* 1999;26:198-205.
- 3- PATTERSON C, PATTERSON KB. The history of heart transplantation. *Am J Med Sci* 1997;314:190-7.
- 4- CARREL A, GUTHRIE CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905;10:1101-2.
- 5- MANN FC, PRIESTLEY JT, MARKOWITZ J, YATER WM. Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surg* 1933;26:219-24.
- 6- MARCUS E, WONG SN, LUISADA AA. Homologous heart grafts: transplantation of the heart in dogs. *Surg Forum* 1951;2:212-7.
- 7- MURRAY JE, MERRILL JP, HARRISON JH. Renal homo-transplantations in identical twins. *Surg Forum* 1955;6:432-6.
- 8- ZALAQUETT R. Cincuentenario de la máquina corazón-pulmón. *Rev Méd Chile* 2003;131:1337-44.
- 9- WEBB WR, HOWARD HS. Cardio-pulmonary transplantation. *Surg Forum* 1957;8:313-7.
- 10- HARDY JD, CHAVEZ CM, KURRUS FD, NEELY WA, ERASLAN S, TURNER MD, et al. Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. *JAMA* 1964;188:1132-40.
- 11- LOWER RR, STOFER RC, SHUMWAY NE. Homovital transplantation of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:196-204.
- 12- RIBATTI D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance. *Immunology Letters* 2015;167:63-66.
- 13- MEDAWAR PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: a report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council *J Anat* 1944;78:176-99.
- 14- MURRAY JE, MERRILL JP, DAMMING GJ, DEALY JB, ALEXANDRE GW, HARRISON JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962;156:337-355.
- 15- KANTROWITZ A, HALLER JD, JOOS H, CERRUTI MM, CARTENSEN HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol* 1968;22:782-90.
- 16- STINSON EB, DONG E, SCHROEDER JS, HARRISON DC, SHUMWAY NE. initial experience with heart transplantation. *Am J Cardiol* 1968;22:791-803.
- 17- COOLEY DA, HALLMAN GL, BLOODWELL RD, NORA JJ, LEACHMAN RD. Human heart transplantation. Experience with twelve cases. *Am J Cardiol* 1968;22:804-10.
- 18- CLARK DA, SCHROEDER JS, GRIEPP RB, STINSON EB, DONG E, SHUMWAY NE. Cardiac transplantation in man. Review of first three years' experience. *Am J Med* 1973;54:563-76.
- 19- CAVES PK, STINSON EB, GRAHAM AF, BILLINGHAM ME, GREHL TM, SHUMWAY NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288-91.
- 20- BOREL JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976;31:631-41.
- 21- GREEN CJ, ALLISON AC. Extensive prolongation of rabbit kidney allograft survival after short-term cyclosporine-A treatment. *Lancet* 1978;1:1182-3.
- 22- MCGREGOR CG, OYER PE, SHUMWAY NE. Heart and heart-lung transplantation. *Prog Allergy* 1986;38:346-65.
- 23- MORAN S, CASTRO P, ZALAQUETT R, BECKER P, GARAYAR B, IRARRÁZAVAL MJ et al. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada mediante trasplante de corazón. *Rev Méd Chile* 2001;129:9-17.
- 24- DE GIORGIA MA. History of brain death as death: 1968 to the present. *J Crit Care* 2014;29:673-8.
- 25- BECK CS, PRITCHARD WH, FEIL HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electrical shock. *J Am Med Assoc* 1947;135:985.
- 26- BOWER AG, BENNETT VR, DILLON JB, AXELROD B. Investigation on the care and treatment of poliomyelitis patients. *Ann West Med Surg* 1950;4:561-82.
- 27- A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-40.



Resultados a 5 años del Estudio CORONARY

Juan Carlos Bahamondes

Servicio de Cirugía Cardiovascular. Centro Cardiovascular. Hospital Regional Temuco
Departamento de Cirugía. Universidad de La Frontera Temuco. Chile
En representación de CORONARY Study Group CHILE

Recibido el 26 de septiembre 2017 / Aceptado 26 de octubre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 283 - 284

Sr. Editor,

La cirugía coronaria reduce el riesgo de muerte en pacientes con enfermedad coronaria extensa y habitualmente se realiza con el uso de circulación extracorpórea (CEC). La mortalidad perioperatoria es aproximadamente 2% y existe un riesgo de 5 a 9% que los pacientes desarrollen infarto miocárdico, accidente cerebral o insuficiencia renal que requiera diálisis. Estos efectos adversos están parcialmente relacionados al uso de CEC y al clampeo de la aorta. La técnica quirúrgica sin el uso de bomba y con el corazón latiendo fue desarrollada para disminuir el riesgo de estas complicaciones y para mejorar los resultados a largo plazo¹.

El estudio CORONARY incluyó 4.752 pacientes de 19 países, su diseño fue randomizado, ciego, controlado, con criterios de inclusión claros y reproducibles. Posterior al consentimiento informado se efectuó la cirugía coronaria aislada con esternotomía media. Los pacientes debían tener uno de los siguientes factores de riesgo: edad de 70 años o más, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebro vascular, estenosis carotídea igual o superior al 70% o insuficiencia renal. Pacientes entre 60 y 69 años fueron elegibles con uno de los siguientes factores de riesgo: Diabetes en tratamiento con hipoglicemiantes o

insulina, necesidad de revascularización urgente después de un síndrome coronario agudo, fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor o igual a 32% o historia de tabaquismo en el año previo a la vascularización. Los pacientes entre 55 y 59 años fueron elegibles cumpliendo con al menos dos de los factores mencionados anteriormente. Para asegurar que los cirujanos fueran competentes en la técnica asignada, se utilizó una selección de un estudio controlado, randomizado y basado en expertos. De esta forma, cada procedimiento fue realizado por un cirujano con experiencia en un tipo específico de cirugía para el que el paciente fue seleccionado. La experiencia fue definida como más de dos años de práctica después de su entrenamiento en cirugía cardíaca y haber realizado más de cien casos en la técnica correspondiente o, en casos puntuales, cumplir estos requisitos en ambas técnicas. Cirujanos en proceso de formación fueron excluidos del estudio^{1,2,3}.

El seguimiento fue presencial o mediante contacto telefónico a 30 días, al año y anualmente por cinco años. Si el paciente comunicaba algún evento, este era documentado por el cirujano. Los resultados primarios, evaluados a 30 días post operatorios y a un año, fueron un compuesto de mortalidad, infarto miocárdico no fatal, accidente cerebro vascular no fatal e insuficiencia renal

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Bahamondes S.
Cirujano Cardiovascular. Servicio de Cirugía Cardiovascular
Hospital Regional Temuco
jcbahamondes@gmail.com



que requirió diálisis a treinta días después de la randomización. Lo mismo se evaluó respecto de resultados secundarios, agregándose la evaluación de la necesidad de una segunda revascularización percutánea o quirúrgica al final de estudio. La mortalidad dentro de los primeros treinta días se consideró de causa cardiovascular. La calidad de vida se evaluó con escala análoga visual en cinco dimensiones y se realizaron test neurocognitivos antes de la cirugía y al alta, a los treinta días y al año. Además, se realizó un análisis económico para comparar ambas técnicas. Se consideró como premisa que la cirugía coronaria sin CEC sería de igual costo o más económica que la cirugía con CEC^{1,2,3}.

Los resultados a treinta días y a un año demostraron que el resultado primario, (muerte, infarto al miocardio, ACV o insuficiencia renal que requiera diálisis) ocurrió en número similar de pacientes en cada grupo, si bien existió una tendencia a mayor necesidad de repetir la revascularización (percutánea o quirúrgica) en la técnica sin CEC, que no fue estadísticamente significativa^{1,2,3}. De forma similar, los resultados a 5 años mostraron

que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el resultado compuesto (23.1% y 23.6%, respectivamente; hazard ratio sin CEC, 0.98; 95% CI, 0.87 A 1.10; P=0.72). Una nueva revascularización coronaria fue necesaria en el 2.8% de los pacientes sin CEC y en 2.3% de los pacientes en el grupo con CEC (hazard ratio, 1.21; 95% CI, 0.85 a 1.73; P=0.29). Para todo el periodo de seguimiento, el costo promedio en dólares por paciente tampoco difirió en forma significativa entre ambos grupos (\$15,107 and \$14,992, respectivamente; diferencia intra grupo, \$115; 95% CI, \$697 a \$927). No hubo diferencias en las mediciones de calidad de vida a 5 años^{1,2,3}.

En nuestro país, el grupo de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional de Temuco proporcionó 120 pacientes al estudio, situándose como el quinto país con la mayor cantidad de pacientes randomizados durante el periodo. Los resultados locales fueron similares a los descritos en el estudio global, demostrándose que en Chile la técnica de cirugía coronaria sin CEC es tan segura como la técnica standard.

Referencias

1. LAMY A., DEVEREAUX P.J., PRABHAKARAN D., et al Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. April 19, 2012. N Engl J Med 2012; 366:1489-149
2. LAMY A., DEVEREAUX P.J., PRABHAKARAN D, ET AL Effects of Off-Pump and On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 1 Year. March 28, 2013. N Engl J Med 2013; 368:1179-1188
3. LAMY A., DEVEREAUX P.J., PRABHAKARAN D., ET AL. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. December 15, 2016. N Engl J Med 2016; 375:2359-2368.



50 años de cirugía de bypass coronario

Recibido el 15 de octubre 2017 / Aceptado el 16 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 285 - 287

Señor Editor:

He leído con gran interés el artículo “50 AÑOS DE CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO” publicado en el último número de la Revista Chilena de Cardiología. En el mismo, el Dr. Ricardo Zalaquett hace un breve, pero muy interesante recorrido por los que, en su consideración, son los primeros 50 años de la cirugía de puentes aorto-coronarios.¹

Sentenciar que en el 2017 la cirugía de bypass coronario cumplió medio siglo de existencia puede ser motivo de debate. Así, en el excelente artículo del Dr. Zalaquett hay dos nombres que no deben ser omitidos de la historia de la cirugía de revascularización miocárdica que quizás obligan a replantear la fecha que debiera tomarse para festejar el cumpleaños de este procedimiento el de los doctores William Polk Longmire Jr. y Robert Hans Goetz.

Longmire es indudablemente uno de los padres de la cirugía cardíaca—aunque fue sobre todo un destacadísimo cirujano general—y uno de los hombres de mente más abierta y propensa a la innovación dentro de la práctica quirúrgica en general. Desde fecha muy temprana, el 29 de noviembre de 1944, entró en la historia de la cardiocirugía cuando, junto a Denton Cooley, asistió a Alfred Blalock en la la primera anastomosis entre las arterias subclavia y pulmonar². En 1958 reporta, en primicia, una técnica para la endarterectomía coronaria bajo visión directa y es presuntamente también por ese tiempo que realiza la primera anastomosis entre la arteria mamaria interna y un vaso coronario en humanos, aunque este hecho se mantuvo desconocido por más de tres décadas. En una comunicación personal de Longmire en 1990, describe cómo a comienzos del 58, al menos un par de veces se vio obligado a efectuar un puente entre un segmento distal de la coronaria de-

Correspondencia:

MSc. Dr. Yoandy López de la Cruz
yoandylic@infomed.sld.cu



recha y la mamaria interna. Durante la realización de trombo-endarterectomías el vaso coronario, al parecer severamente calcificado, prácticamente se le desintegró en las manos, y decidió, junto a su ayudante Jack Cannon, anastomosar los vasos mencionados en un intento por salvar la vida de su paciente.³ Curiosamente, como casi todos los grandes inventos del hombre, la cirugía de revascularización coronaria había nacido de la necesidad, la casualidad y los contratiempos.

Goetz llegó posteriormente a especializarse en Sudáfrica en temas relacionados con fisiología y cirugía torácica y vascular^{5, 6} y finalmente se radicó en Estados Unidos en el año 1957. Para 1960 había retomado las ideas de su compatriota Payr, de principios de siglo,⁷ y al año siguiente publicaba la primera serie en perros, de anastomosis sin suturas entre la mamaria interna izquierda y las coronarias descendente anterior y circunfleja.⁸ Sin embargo, mientras su artículo esperaba ser publicado, el 2 de mayo de 1960, impulsado por sus fabulosos resultados experimentales, en el Hospital Van Etten, del Bronx, a un taxista de 38 años se le realizó la primera cirugía planificada de bypass coronario. Mediante una esternotomía media, con una técnica sin suturas, empleando un anillo de tántalo, Goetz, auxiliado por Rohman y Haller, en tan solo 17 segundos anastomosó las arterias mamaria interna y coronaria derecha de su paciente.⁴

Curiosamente, la operación que presuntamente debió provocar un cambio de era en la cirugía cardíaca se convirtió en el único procedimiento de este tipo ejecutado por estos galenos. A pesar de que a los 14 días de la intervención se demostró la permeabilidad del injerto y que el paciente permaneció asintomático durante más de un año, al parecer la comunidad científica mundial, pero en especial la que rodeaba más cercanamente a

Goetz, no estaba preparada para un salto tan enorme, y se opuso violentamente al procedimiento, principalmente por el hecho de que el paciente falleciera de un infarto miocárdico de cara posterior, casi a los 14 meses de la operación.⁴ Tendrían que pasar 4 años para que en la antigua Unión Soviética, Vasilií Ivanovich Kolesov volvier a intentar el procedimiento, y un poco más para que George Green fuera aclamado como el supuesto iniciador de la técnica en Estados Unidos.^{9, 10}

Este año, algunos autores han celebrado los 50 años del nacimiento de la cirugía de bypass coronario, asumiendo como cimientos de la misma la práctica de Favalaro en Cleveland en 1967.¹¹ Este magnífico galeno argentino es indudablemente otro de los padres de la cirugía cardíaca moderna, y sus injertos de vena safena colocaron en el primer plano de la práctica quirúrgica a la cirugía coronaria, y le pavimentaron su futuro camino. Sin embargo, aseverar que el nacimiento de la cirugía de puentes coronarios nació con Favalaro, no rendiría adecuado tributo a la verdad histórica.

La tercera acepción de la palabra “nacer”, según el Diccionario de la Real Academia Española la define como “empezar a salir de su semilla”. La simiente del bypass coronario, germinó un poco antes de que Favalaro decidiera continuar regándola. Los menos suspicaces situarán el nacimiento en las manos de Longmire, en Los Ángeles, quizás en una fría tarde del invierno de 1958; otros la verán brotar en la ciudad que nunca duerme, en el mes en que retoñan las flores al norte del ecuador, quizás en una cálida mañana de 1960.

*Dr. Yoandy López de la C.
Hospital Universitario Cardiocentro Ernesto Guevara
Santa Clara. Villa Clara.
República de Cuba.*



Referencias Bibliográficas

1. ZALAQUETT R. 50 AÑOS DE CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO. Meditar el pasado, enfrentar el presente y forjar el futuro. *Rev Chil Cardiol* 2017;36:162-9.
2. LOWENSTEIN E, REVES JG. A History of Cardiac Anesthesiology. In: Eger II EI, al e, editors. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York: Springer; 2014. p. 829-46.
3. PICICHÉ M. The History of Myocardial Revascularization Before the Advent of Cardiopulmonary Bypass. In: Piciché M, editor. *Dawn and Evolution of Cardiac Procedures: Research Avenues in Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. Milan: Springer-Verlag; 2013. p. 65-77.
4. STEPHENSON LW. History of Cardiac Surgery. In: Cohn L, editor. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 3-28.
5. KONSTANTINOV IE, ROBERT H, GOETZ: The Surgeon Who Performed the First Successful Clinical Coronary Artery Bypass Operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1966-72.
6. GOETZ RH, MARR JAS. The importance of the second thoracic ganglion for the sympathetic supply of the upper extremities-two new approaches for its removal. *Clin Proc* 1944;3:102-14.
7. BISCHOF G, PANHOFER P, NEUMAYER C. Endoscopic Sympathetic Surgery. In: Inderbitzi RGC, Schmid RA, Meli FMA, Casula RP, editors. *Minimally Invasive Thoracic and Cardiac Surgery*. Berlin: Springer; 2012. p. 275-99.
8. TOZZI P. Historical overview of vascular anastomoses. Sutureless anastomoses: Secrets for Success. Darmstadt: Springer; 2007. p. 1-11.
9. SAJJAL R, MANNAM G. Internal thoracic artery: Anatomical and biological characteristics revisited. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*. 2015;23(1):88-99.
10. AL-ATASSI T, TOEG HD, CHAN V, RUEL M. Coronary Artery Bypass Grafting In: Sellke FW, editor. *Sabiston & Spencer surgery of the chest*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1551-88.
11. FAVALORO RG. Surgical treatment of coronary arteriosclerosis. The Williams & Wilkins Company. Baltimore, 1970



Respuesta del autor

Agradezco al Dr. Yoandy López sus comentarios a mi artículo publicado en el número anterior de la Revista Chilena de Cardiología “50 Años de Cirugía de Bypass Coronario: Meditar el Pasado, Enfrentar el Presente y Forjar el Futuro”¹.

Es necesario precisar que de aquellos cirujanos que López señala como omitidos en nuestro artículo, 2 sí son citados: Longmire y Kolessov. Sin embargo, ninguno de ellos tuvo un impacto real en el desarrollo del Bypass Coronario; el primero habría efectuado anastomosis coronarias con la arteria mamaria interna por necesidad y sin ninguna planificación al complicársele una endarterectomía, procedimiento del cual, por otra parte, no es el fundador intelectual ni clínico y lo que, además, nunca reportó oficialmente, y, el segundo, efectuó también anastomosis coronarias con la arteria mamaria interna, pero sin conocimiento cineangiográfico de la anatomía coronaria y ningún control anatómico posterior. Goetz, como Sabinston y Garret, efectuaron casos que no pasaron más allá de ser anécdotas en la historia del Bypass Coronario. Green, también citado en nuestro artículo, por su parte, desarrolló una técnica de anastomosis mamario-coronaria tan compleja que, prácticamente, no tuvo seguidores, incluso entre su pro-

pio entorno.

Por el contrario, el Bypass Coronario de René Favaloro nace de la extensa experiencia de Favaloro en la endarterectomía coronaria e implante mamario, de su relación con los cirujanos vasculares que ya efectuaban bypasses periféricos con vena safena y del análisis de múltiples coronariografías junto al inventor de esta, Mason Sones. Sus casos fueron siempre completamente estudiados y programados preoperatoriamente, no fueron producto del azar o de circunstancias adversas del momento. Favaloro rápidamente comunicó la técnica desarrollada y sus resultados en las principales revistas de la especialidad: en 1968 comunicó la interposición de vena safena, en 1969 el bypass coronario propiamente tal y en 1970 publicó el primer libro de cirugía coronaria²⁻⁴.

Así, sin duda alguna, podemos afirmar que la cirugía de bypass coronario nació con René Favaloro hace 50 años en la Cleveland Clinic.

*Dr. Ricardo Zalaquett S.
División de Enfermedades Cardiovasculares
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Referencias

- 1- ZALAUQUETT R. 50 años de cirugía de bypass coronario. Meditar el pasado, enfrentar el presente y forjar el futuro. Rev Chil Cardiol 2017;36:162-9.
- 2- FAVALORO RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary occlusion: Operative technique. Ann Thorac Surg 1968;5: 334-9.
- 3- FAVALORO RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: Operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1969;58:178-85.
- 4- FAVALOR RG. Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1970.

Correspondencia:
Dr. Ricardo Zalaquett S.
rzalaque@med.puc.cl



Instrucciones a los autores

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Cardiología deberán referirse a enfermedades cardiovasculares.

Artículos

1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de esta revista.
2. Los trabajos deberán presentarse en tamaño carta, a 11/2 espacio, con tamaño de letra 12 pt y con márgenes no menores a 3 cm.
Se solicita enviar su trabajo únicamente por vía electrónica a:
revistacardiologia@sochicar.cl.
3. La extensión de los manuscritos corresponde a 12 páginas para los "Trabajos de Investigación"; 6 páginas para los "Casos Clínicos", 10 páginas para los "Artículos de Revisión" y 4 páginas para las "Cartas al Editor".
4. Debe adjuntarse la responsabilidad de autoría firmada por todos los autores.
5. El texto del manuscrito deberá ser presentado de la siguiente forma:
 - 5.1 Página título
 - 5.2 Resumen (Español/Inglés)
 - 5.3 Introducción
 - 5.4 Métodos
 - 5.5 Resultados
 - 5.6 Discusión
 - 5.7 Agradecimientos
 - 5.8 Referencias
 - 5.9 Leyenda de figuras/tablas
 - 5.10 Figuras
 - 5.11 Tablas

Página de Título

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

Resumen

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

Introducción

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

Métodos

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

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

Resultados

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

Discusión

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

Referencias

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

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

Tablas y Figuras

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

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

Casos Clínicos

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

Cartas al Editor y otros

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

Guía de exigencia para los manuscritos y responsabilidad de autoría

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



Guía de exigencias para los manuscritos

(Extractadas de las "instrucciones a los autores")

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

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

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax _____ Correo electrónico _____

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

Identificación de la responsabilidad de autoría

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

TITULO DEL MANUSCRITO:

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

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

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

Tabla: Códigos de participación

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

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

Declaración de Conflicto de Intereses:

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

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



Sociedad Chilena de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular

Calendario Actividades SOCHICAR

**Curso
Prevención
Cardiovascular**
Hotel Intercontinental
Santiago

27 al **28**
de Abril

**Curso
Ecocardiografía**
Hotel Intercontinental
Santiago

28-29
de Junio

**Curso anual
de Postgrado**
Hotel Intercontinental
Santiago



24 al **26**
de Mayo

**LV Congreso
Chileno de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular**
Centro de Eventos Sur Activo, Concepción

30 AL **03**
de Noviembre de Diciembre

